

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1929-1930

N° 11

ÉTUDE DE L'ACTION DES ALCALOÏDES DE L'OPIUM
SUR L'INTESTIN ISOLÉ DE COBAYE

DOSAGE DE LA NARCOTINE DANS LES MÉLANGES
MORPHINE-NARCOTINE ET DANS LES PRÉPARATIONS
A BASE DE POUDRE D'OPIUM

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le *Février 1930*

PAR

OLIVIER GAUDIN

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

LICENCIÉ ÈS-SCIENCES

EX-INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

JURY { MM. GORIS, *Président.*
COUTIÈRE, *Professeur.*
MASCRÉ, *Agrégé.*

PARIS

IMPRIMERIE SAGNE & CARDINAUX

148, BOULEVARD DE LA GARE. 148

1930

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1929-1930

N° 11

ÉTUDE DE L'ACTION DES ALCALOÏDES DE L'OPIUM
SUR L'INTESTIN ISOLÉ DE COBAYE

DOSAGE DE LA NARCOTINE DANS LES MÉLANGES
MORPHINE-NARCOTINE ET DANS LES PRÉPARATIONS
A BASE DE POUDRE D'OPIUM

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le *Février 1930*

PAR

OLIVIER GAUDIN

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

LICENCIÉ ÈS-SCIENCES

EX-INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

JURY

MM. GORIS, *Président*.
COUTIÈRE, *Professeur*.
MASCRÉ, *Agrégé*.

PARIS

IMPRIMERIE SAGNE & CARDINAUX

148, BOULEVARD DE LA GARE, 148

1930

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE



ADMINISTRATION

MM. RADAIS, *Doyen*, O. ✱, O I.
 PERROT, *Assesseur*, O. ✱, O I.
 G. DURSANT, *Secrétaire*, ✱, O I.

PROFESSEURS

MM. RADAIS, O. ✱, ① I	Cryptogamie et Microbiologie.
BEHAL Membre de l'Institut,	
G. O. ✱, ① I	Chimie organique.
PERROT, O. ✱, ① I	Histoire natur. d. médicaments
COUTIERE, O. ✱, ① I	Zoologie.
GRIMBERT, ✱, ① I	Chimie biologique.
LEBEAU, O. ✱, ① I	Pharmacie chimique.
DELEPINE, O. ✱, ① I	Hydrologie et Hygiène.
GUERBET, ✱, ① I	Toxicologie.
BOUGAULT, ✱, ① I	Chimie analytique.
GORIS, ✱, ① I	Pharmacie galénique.
GUÉRIN, ✱, ① I	Botanique générale.
TASSILLY, ✱, ① I	Physique.
DAMIENS, ✱, ① I	Chimie minérale.

Professeur honoraire: A. VILLIERS, ✱, O I.

CHARGÉS DE COURS

MM. SOMMELET, *, O I Minéralogie.
 Marc HONNORAT, *, O I Législation et Déontologie
 pharmaceutiques.
 LUTZ, *, O I. . . Cryptogamie.
 LAUNOY, *, O I. . Pharmacodynamie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. SOMMELET, *, O I.	MM. PICON, * I.
LUTZ, *, O I.	FABRE, O A.
LAUNOY, *, O A.	MASCRÉ, O I.
HÉRISSEY, O. *, O I.	FLEURY, O I.
DELABY, *, O A.	BACH, O I.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ, *, O I	Chimie générale.
FABRE, O A. FLEURY, O I, <i>agrégés</i> , chargés	des travaux de Chimie analytique.
SOUÈGES, O I	Micrographie.
LEROUX, O I	Physique.
DEVAL, O I	Microbiologie.
HÉRISSEY, O. *, O I, DELABY, *, O A., et	
PICON, O I. : <i>agrégés</i> , chargés des travaux généraux de 4 ^e année.	

Bibliothécaire en Chef: M. BEAULIEUX, O. I.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GORIS

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS
DIRECTEUR DE LA PHARMACIE CENTRALE DES HOPITAUX

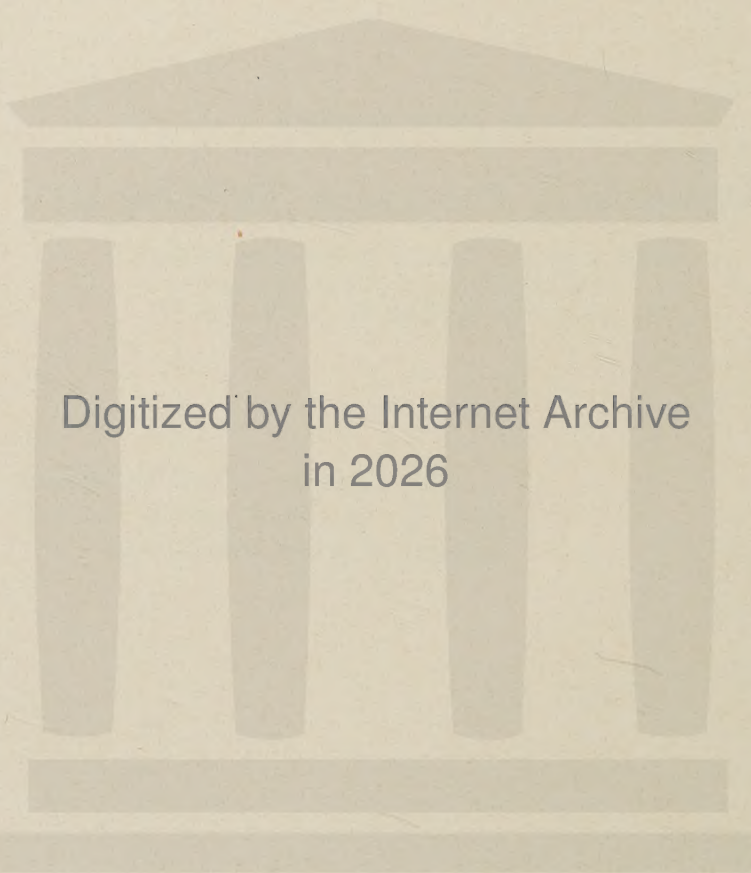
Hommage de ma respectueuse gratitude.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
PHARMACIEN EN CHEF DE L'HOTEL-DIEU

*Avec l'expression de mon attachement
et de ma respectueuse gratitude pour son
accueil et ses conseils si bienveillants.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MADEMOISELLE JEANNE LÉVY

DOCTEUR ÈS SCIENCES

DOCTEUR EN MÉDECINE

CHEF DU LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE A LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS

*En témoignage de reconnaissance pour
les conseils si éclairés et les encouragements
qui m'ont guidé sans cesse dans ce travail.*

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MES CAMARADES

DE L'HOTEL-DIEU

ÉTUDE DE L'ACTION DES ALCALOÏDES DE L'OPIMUM SUR L'INTESTIN ISOLÉ DE COBAYE

DOSAGE DE LA NARCOTINE DANS LES MÉLANGES MORPHINE-NARCOTINE ET DANS LES PRÉPARATIONS A BASE DE POUDRE D'OPIMUM

INTRODUCTION

Depuis quelques années, un certain nombre de cliniciens utilisent en thérapeutique, au lieu de drogues végétales et animales, leurs principaux constituants actifs : glucosides et alcaloïdes, lorsqu'ils peuvent être préparés à l'état pur. Cette médication présente l'avantage certain d'administrer des produits stables, d'action toujours constante et définie. Cependant, certaines substances, la digitale et l'opium par exemple, ont conservé leurs partisans, et ce fait est amplement justifié par les différences d'action physiologique entre ces substances et leurs principes essentiels, différences qui sont dues à la complexité des drogues et aux modalités variables de leur action pharmacodynamique. Il semble même qu'actuellement, bien que digitaline et morphine soient des corps chimiques que l'industrie obtient dans un état de pureté absolue, les préparations à base de digitale et d'opium connaissent un regain de faveur.

Pour l'opium en particulier, en dehors des alcaloïdes purs, seuls ou associés en sels doubles, on a souvent recours à une médication plus complexe, qui comprend les préparations à base de poudre d'opium et les extraits injectables récemment employés en clinique. Ces deux derniers médicaments contiennent de très nombreux principes actifs, alcaloïdes salifiés ou constituants totaux de l'opium; mais seule de tous ces éléments, la morphine est strictement dosée. Il semble qu'il y ait là une lacune et que les corps secondaires, de proportions si variables selon la provenance de l'opium, méritent plus de considération.

Parmi les alcaloïdes secondaires contenus dans ces préparations, le plus important en quantité est la narcotine. Cet alcaloïde, long-

temps considéré comme un corps à effets uniquement convulsivants, paraît entrer aujourd'hui dans une phase de réhabilitation, si l'on peut dire, puisqu'il figure presque toujours dans les associations d'alcaloïdes et les sels doubles dont nous parlions tout à l'heure.

Au cours de nos essais, nous avons remarqué que la narcotine exerce sur l'intestin isolé de cobaye, préparé selon la méthode de Magnus, une action 200 fois plus forte que la morphine, bien que Trendelenburg, par une méthode un peu différente il est vrai, lui eût attribué une action beaucoup plus faible. Ces faits nous ont conduit à penser qu'il serait peut-être utile de rechercher si un dosage biologique des éléments de l'opium, et en particulier de la narcotine, est possible. Le dosage des alcaloïdes de l'opium s'effectue actuellement par voie chimique; mais les dosages biologiques tendent à se substituer, dans une certaine mesure, aux essais chimiques, à tel point que le Comité d'Hygiène de la Société des Nations les a préconisés comme les seuls recommandables pour certains médicaments très complexes. Aussi les pharmacologistes ont-ils dirigé leurs efforts dans cette voie nouvelle, s'efforçant de perfectionner les anciennes techniques et de découvrir de nouveaux tests.

C'est dans ce but que nous avons étudié systématiquement l'action pharmacodynamique des alcaloïdes de l'opium sur l'intestin isolé de cobaye. Tous les alcaloïdes expérimentés : morphine, codéine, thébaine, narcotine, papavérine, narcéine, ont provoqué de façon constante une baisse de tonus et une diminution du péristaltisme intestinal¹. De ces essais, il résulte qu'avec la méthode employée, la morphine est le moins actif des alcaloïdes de l'opium, tandis que la narcotine, la codéine et la papavérine se placent parmi les plus actifs. Leurs différences d'intensité ont pu être nettement établies et mesurées en déterminant la dose minimum efficace pour chacun d'entre eux. L'étude des mélanges d'alcaloïdes nous a ensuite permis d'admettre que leurs actions s'additionnent, sans qu'on n'observe jamais de renforcement ni de potentialisation, comme il a été souvent signalé dans cette série, l'effet total ne dépassant jamais la somme des effets partiels. Enfin, nous avons pu constater que des doses identiques, répétées plusieurs fois sur le même fragment d'intestin, produisent des effets absolument comparables, ce qui nous a permis d'établir un dosage des alcaloïdes de l'opium en comparant les tracés obtenus sur un même organe, d'une part avec une solution titrée, et d'autre part avec une solution de titre inconnu d'un alcaloïde déterminé.

Nous avons primitivement mis au point le dosage d'un alcaloïde dans une solution pure de ses sels; puis, ayant remarqué l'action très importante de la narcotine, nous avons étudié l'action des mélanges

(1) JEANNE LÉVY et OLIVIER GAUDIN *Paris Médical*, 19, 1929, p. 583.

morphine-narcotine à parties égales, et constaté qu'à une dilution convenable, ces mélanges agissent comme si la narcotine était utilisée seule; nous avons donc dosé la narcotine dans les associations morphine-narcotine, puis nous avons étendu cette méthode aux mélanges synthétiques d'alcaloïdes correspondant à la poudre d'opium, la narcotine ayant aussi dans ce cas une action prépondérante. Enfin nous avons étudié le dosage de la narcotine dans les extraits d'opium injectables; question plus délicate, puisque la narcotine est éliminée en partie pendant la préparation et que l'action des autres alcaloïdes, papavérine et codéine, peut gêner parfois le dosage si on ne prend pas certaines précautions. Nous décrirons dans l'exposé de ce travail la méthode qui nous a permis de doser la narcotine dans les préparations où elle se trouve en proportion plus faible que dans la poudre d'opium.

Nous avons voulu appliquer cette méthode aux extraits officinaux, mais les chiffres obtenus nous ont paru beaucoup trop élevés; nous avons attribué cette anomalie à la présence de corps très actifs sur l'intestin isolé de cobaye: bases isoquinoléiques inconnues jusqu'ici, qui se trouvent en forte proportion dans les résines hydrosolubles de l'opium qui passent presque intégralement dans ces extraits. Nous avons dû renoncer à effectuer le dosage de la narcotine dans les extraits d'opium officinaux au moyen de l'intestin isolé de cobaye.

Avant d'exposer en détail les diverses expériences qui nous ont conduit à proposer pour le dosage de la narcotine une méthode biologique, nous étudierons dans un premier chapitre les mouvements de l'intestin chez les mammifères et les méthodes d'enregistrement appliquées à cet organe; dans un second chapitre, la technique utilisée dans notre travail; puis nous exposerons l'action des alcaloïdes de l'opium et de quelques dérivés du phénanthrène sur l'intestin isolé du cobaye; enfin nous donnerons les conditions dans lesquelles on doit se placer pour effectuer correctement un dosage de narcotine dans les préparations à base de poudre d'opium.

Nous tenons particulièrement à remercier ici M. le Professeur Coutière, membre de l'Académie de Médecine, et M. le Professeur agrégé Mascré, qui nous ont fait l'honneur de siéger dans notre jury de thèse.

CHAPITRE I

MOUVEMENTS DE L'INTESTIN ET MÉTHODES PHARMACODYNAMIQUES UTILISÉES PAR LES DIFFÉRENTS AUTEURS POUR EN ÉTUDIER LE MÉCANISME.

I. Mouvements de l'intestin. — L'étude des mouvements intestinaux, qui a fait ces dernières années l'objet de nombreux travaux, est particulièrement délicate, étant donné la très grande difficulté rencontrée par les auteurs pour se placer dans des conditions physiologiques. Ces mouvements paraissent dépendre non seulement du système nerveux intrinsèque de l'intestin, mais de la présence de filets nerveux appartenant aux nerfs extrinsèques.

Ranvier, dans une étude détaillée des mouvements intestinaux chez la grenouille, les compare à ceux du cœur et les représente avec leurs trois temps : systole, diastole et pause.

J.-F. Guyon (1) distingue chez les mammifères trois sortes de mouvements, à savoir :

1^o) *Les mouvements péristaltiques moteurs, qui font progresser le bol intestinal.* Ils sont, pour de nombreux auteurs, constitués par d'amples contractions et relâchements des couches musculaires. Ces contractions et relâchements se combinent, et peuvent même être de sens inverse suivant les couches intéressées, circulaire ou longitudinale. Ils ont lieu sur toute la longueur du tube intestinal et progressent normalement, de l'extrémité stomacale vers l'extrémité anale, non pas d'une marche continue, mais par étapes séparées d'arrêts; ils peuvent même prendre, dans certaines conditions, une direction rétrograde (Braam, Honckgeest, Nothnagel).

2^o) *Les mouvements pendulaires* produisent une sorte de balancement de l'anse intestinale de droite à gauche et peuvent être facilement observés sur les fragments d'une certaine longueur conservés dans du Tyrode chaud; ces déplacements sont dus à de faibles contractions auxquelles les muscles longitudinaux participent seuls; ils ne

(1) GUYON. *Dictionn. de Physiol.*, **9**, 1913, p. 556.

modifient pas le calibre de l'intestin et ne font pas progresser son contenu (1).

D'après des conceptions plus modernes, ces mouvements pendulaires auraient pour cause une série d'anneaux étroits de contractions, auxquelles prendraient part les deux couches musculaires : contractions qui se produiraient simultanément avec un changement rythmé du calibre de la lumière intestinale, comme le montre la méthode radiographique. De plus, ces mouvements auraient une origine musculaire et n'existeraient pas sur les fragments d'intestin privés de fibres nerveuses (1).

D'après les récents travaux de R. Waucomont (2), on se trouverait là, au contraire, en présence de mouvements intestinaux essentiels qui dépendraient du système nerveux intrinsèque de l'organe, donc du réseau nerveux interstitiel.

3^o) *Les mouvements d'enroulement* constituent en quelque sorte une exagération du péristaltisme qui, devenant très impétueux, oblige les anses intestinales à se tordre sur elles-mêmes.

Ces trois sortes de mouvements qui agitent l'intestin affectent les deux couches musculaires : l'une circulaire, l'autre longitudinale, et Engelmann (3) affirme que, tandis que l'une est au repos, l'autre peut être le siège de mouvements. Aussi certains auteurs se sont préoccupés d'enregistrer séparément, sur des graphiques, les mouvements de chaque couche particulière.

II. Méthodes utilisées pour étudier le mécanisme des mouvements intestinaux. — Deux sortes de méthodes sont utilisées pour étudier le mécanisme des mouvements intestinaux : les méthodes dans lesquelles l'organe à étudier n'est pas détaché de l'animal et les méthodes *in vitro* dans lesquelles on utilise l'intestin isolé. Bien entendu, la méthode de choix est l'observation radiographique de l'intestin, mais si elle permet d'étudier d'une façon parfaite le péristaltisme, l'antipéristaltisme et la progression des aliments dans le tube digestif, elle ne permet pas toujours une analyse fine du mécanisme des mouvements intestinaux.

Nous ne décrivons pas ici les méthodes employées pour étudier les mouvements de l'intestin *in situ*, mais seulement celles qui utilisent l'intestin isolé, et en particulier celles de Magnus (4) et de Trendelenburg (5).

(1) MAC LEOD. *Physio. and Biochem. in Modern Médecine*. St-Louis, The C. V. Mosby Co., 1926.

(2) R. WAUCOMONT. *Archiv. int. de Pharm. et de Thérap.*, **36**, 1929, p. 377.

(3) ENGELMANN. *Archiv. f. mikr. anat.*, **15**, 1878, p. 255.

(4) MAGNUS. *Pfûger's Archiv. f. d. Phys.*, **102**, 1904, p. 123; **103**, 1904, p. 155.

(5) TRENDLENBURG. *Archiv. f. exp. Path. und. Pharm.*, **81**, 1917, p. 55.

Magnus immerge un fragment d'intestin de chien ou de chat dans un récipient contenant du Tyrode traversé par un courant d'oxygène. Une des extrémités de l'intestin est reliée à un support fixe, l'autre extrémité est rattachée à un léger levier qui amplifie et enregistre les mouvements intestinaux.

Trendelenburg utilise l'intestin isolé de cobayes narcotisés avec l'éthyluréthane et emploie une méthode différente. L'auteur prélève des fragments d'intestin longs d'une douzaine de centimètres, qui sont fixés par leur bout anal à une canule très fine laissant pénétrer du liquide à l'intérieur de l'anse intestinale, et par leur bout stomacal à un enregistreur. Le tout est immergé dans du Tyrode à température constante. La canule est reliée par un tube à un réservoir à crémaillère mobile dans le plan vertical, ce qui permet de faire varier la pression à l'intérieur de l'intestin. Le réservoir est lui-même en communication avec un enregistreur, de telle sorte que sous une pression donnée on peut enregistrer les variations de volume de l'intestin.

D'après Trendelenburg, le premier style en rapport avec l'intestin enregistre uniquement le péristaltisme, alors que le second en rapport avec le réservoir donne les variations du tonus intestinal. L'auteur pense que cette méthode se rapproche des conditions physiologiques, le remplissage de l'intestin au moyen du Tyrode jouant le rôle du bol alimentaire. En augmentant petit à petit la pression, Trendelenburg remarque :

1^o) une première phase de « remplissage », où apparaissent les mouvements pendulaires et une augmentation du tonus;

2^o) une seconde phase de « vidage », où, pour une pression donnée et constante pour le même organe, apparaît brusquement le péristaltisme obéissant, d'après cet auteur, à la loi du tout ou rien de la narcose.

Baur (1) puis Garry (2) ont repris ultérieurement cette méthode avec de légères modifications. Au lieu de laisser agir la pression un court moment, ils la maintiennent à un taux élevé pendant toute la durée de l'expérience.

Nous donnerons dans le chapitre suivant la technique que nous avons utilisée et nous montrerons les différences qu'elle présente avec les méthodes précédentes.

(1) BAUR. *Zeits f. d. ges. exp. Méd.*, **44**, 1925, p. 540.

(2) GARRY. *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, **119**, 1927, p. 345.

CHAPITRE II

DESCRIPTION DE L'APPAREIL ET DE LA TECHNIQUE UTILISÉS DANS NOS ESSAIS

I. Appareillage. — L'appareil que nous avons employé (fig. 1) est basé sur les principes donnés par Magnus. Il se compose essentiellement d'un thermostat où plongent deux éprouvettes jaugées, remplies de Tyrode et destinées à recevoir les organes isolés. Ces éprouvettes communiquent par des robinets situés à leur partie inférieure avec un réservoir de Tyrode placé également dans le thermostat et maintenu à la température désirée.

A la partie supérieure de chaque éprouvette, au niveau du trait de jauge, affleure un siphon. Ce dispositif permet de renouveler complètement le liquide après une expérience, au moyen d'un courant de Tyrode continu circulant de bas en haut. L'organe n'est ainsi ni déplacé, ni asséché, mais lavé méthodiquement au sein même de l'éprouvette au moyen d'un volume soigneusement déterminé de Tyrode chaud.

Un tube de verre creux, effilé et recourbé en crochet, pénétrant dans l'éprouvette, laisse passer bulle à bulle un courant d'air qui oxygène le liquide. L'organe à étudier est fixé par son extrémité inférieure à ce tube, et la résultante de ses mouvements est transmise par un fil de soie à un levier très léger qui l'amplifie dix fois environ et l'enregistre sur un papier enduit de noir de fumée.

Pour fixer la température à laquelle nous maintenons le thermostat, nous avons, d'une part déterminé à plusieurs reprises la température des cobayes et, d'autre part, placé sitôt après la mort un thermomètre dans la masse intestinale du cobaye après ouverture de l'abdomen. Les chiffres trouvés ont toujours été voisins de 39°. Nous avons donc réglé le thermostat à 39°5, pour compenser la légère déperdition de chaleur qui peut se produire d'une enceinte à l'autre.

II. Prélèvement de l'intestin de cobaye. — On emploie des cobayes mâles ou femelles ayant mangé trois ou quatre heures avant l'expérience et pesant au minimum 550 à 600 grammes.

L'animal est décapité et l'on met à nu les viscères par une incision de l'abdomen. A ce moment, les intestins par suite du choc opératoire apparaissent immobiles; après une minute environ, les mouvements péristaltiques reprennent, puis s'exagèrent et enfin s'atténuent très rapidement, si on laisse le cadavre à la température ambiante. On prélève les fragments d'intestin sitôt après la mort, en les ligaturant in situ avec une soie fine pour qu'ils conservent entièrement leur contenu. On les détache ensuite et on les fixe sur l'appareil, comme il a été dit ci-dessus. Le succès de l'expérience dépend en grande partie de la rapidité et de la délicatesse apportées dans cette opération.

Les fragments ont en moyenne 1cm. à 1cm.5 de longueur. On prélève en même temps la plus grande partie de l'intestin grêle que l'on met en réserve dans du Tyrode oxygéné et chaud; on peut de la sorte remplacer, au fur et à mesure des besoins, les fragments fatigués et hors d'usage (1).

Le Tyrode utilisé doit être fraîchement préparé, de la façon suivante :

A 50 cm³. de la solution I, on ajoute 10 cm³. de la solution II, 940 cm³. d'eau distillée et 0 gr. 5 de glucose pur anhydre.

<i>Solution I.</i>	Chlorure de sodium.....	180 gr.
	Chlorure de potassium	8 gr. 40
	Chlorure de calcium séc.....	2 gr. 40
	Chlorure de magnésium	0 gr. 10
	Eau bi-distillée	1 litre.
<i>Solution II.</i>	Bicarbonate de soude	5 gr.
	Eau bi-distillée	100 gr.

III. Mode d'emploi des substances à étudier. — Les substances à étudier sont dissoutes dans de l'eau pure, ou mieux, s'il est possible, dans du Tyrode. Pour les sels d'alcaloïdes très actifs, nous employons une solution aqueuse. Pour les alcaloïdes bases, nous employons une quantité d'acide chlorhydrique convenable pour les solubiliser à l'état de chlorhydrates. Les titres des solutions sont variables suivant l'activité plus ou moins grande de l'alcaloïde utilisé; par exemple, pour le chlorhydrate de morphine, peu actif, nous opérons avec une solution de 1/50 à 1/100; pour la narcotine, nous employons une solution à 1/10³, pour la papavérine, à 1/10⁴. Nous cherchons toujours à concentrer le principe actif dans le plus petit volume de solvant, afin que la composition du Tyrode baignant l'organe reste à peu près constante. Les préparations d'opium total sont diluées

(1) R. WAUCOMONT (*loc. cit.*), indique que les anses intestinales se conservent seize ou dix-sept heures lorsqu'on les immerge dans du liquide de Ringer froid à 5° ou 6°.

à 1/10. Pour l'extrait d'opium, nous utilisons une solution aqueuse extemporanée, ou mieux une solution à 1/20 alcoolisée et glycinée. Nous avons vérifié qu'à cette dose correspondante, l'alcool et la glycérine sont inactifs sur l'intestin de cobaye.

Au moment de l'expérience, la solution de médicament est simplement ajoutée dans l'éprouvette contenant la solution de Tyrode.

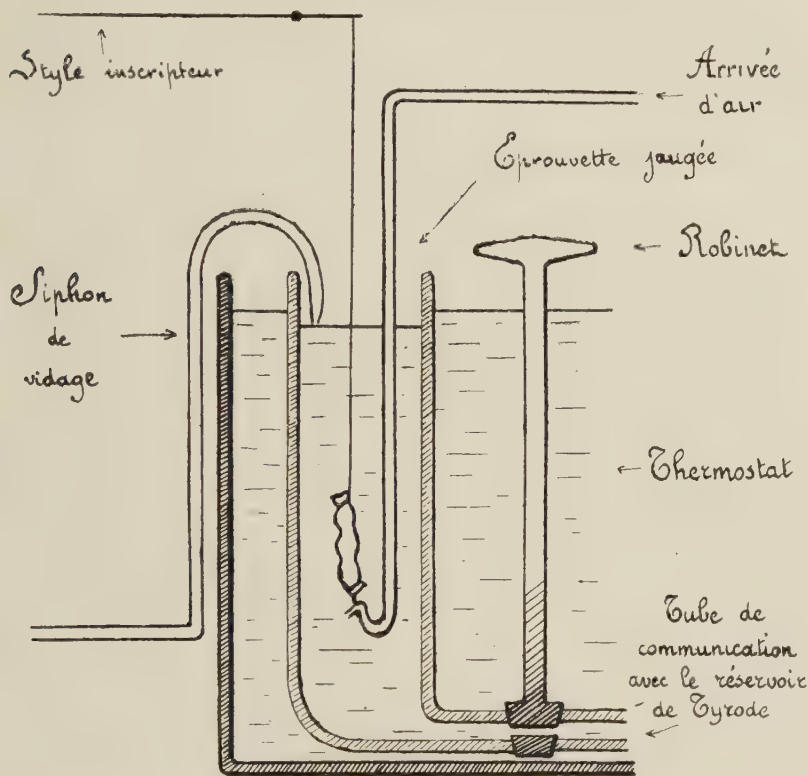


FIG. 1. — Coupe de l'appareil au niveau d'une des éprouvettes.

Le plus souvent, la solution ajoutée ne dépasse pas 1 cm³; lorsque son volume est plus important, nous la réchauffons auparavant à 39°, pour éviter le plus léger refroidissement de l'organe. Connaissant le volume exact du liquide contenu dans l'éprouvette, on peut calculer aisément la dilution finale.

Le PH du liquide où baigne l'intestin possède une importance considérable : aussi avons nous recherché si l'addition, même en quantité minime, des solutions expérimentées suffisait à modifier le PH jusqu'à rendre plus ou moins actif sur l'intestin le liquide ionisé.

Une série de déterminations dans ce sens avaient été faites au laboratoire de pharmacologie, aboutissant aux résultats suivants :

PH du Tyrode (éprouvette de 75 cm ³)	7,4
PH du Tyrode de l'éprouvette + 1 cm ³ HCl N/10	7
PH — — — + 3 cm ³ HCl N/10	6,3
PH — — — + 0,3 cm ³ HCl 1/10	5,4
PH — — — + 0,4 cm ³ HCl 1/10	3,2

L'abaissement du PH à 7 ne modifie pas les mouvements intestinaux; l'abaissement à 6,2 au contraire déclenche une très légère baisse de tonus (1) qui augmente progressivement avec l'acidité de la solution.

Nous avons alors mesuré le PH des solutions de sels d'alcaloïdes que nous avons essayées; la plus acide correspondait au PH d'une solution de HCl N/100; comme nous n'ajoutons jamais plus de 1 cm³ de solution au Tyrode, il est aisé de voir que ces solutions ne sont pas ionisées, les sels utilisés tamponnant aisément une si faible quantité d'acide. Nous avons d'ailleurs essayé directement la solution d'HCl N/100 sans obtenir aucune action, même avec 5 cm³.

IV. Inscription des mouvements de l'intestin isolé de cobaye. — Dès que les mouvements de l'intestin que l'on enregistre sur le cylindre sont normaux, on ajoute dans le bain de Tyrode une certaine quantité du produit à examiner et on note le moment exact de l'addition. Lorsque l'enregistrement est jugé suffisant, l'intestin est lavé par le dispositif que nous avons décrit ci-dessus, en faisant passer dans l'éprouvette quatre fois sa contenance de Tyrode. Il n'est pas nécessaire pendant cette opération d'arrêter le mouvement de l'enregistreur; au contraire, il est souvent intéressant d'étudier l'effet immédiat du lavage sur l'organe.

On attend ensuite, avant d'ajouter un produit, que le péristaltisme et le tonus soient de nouveau normaux et l'on peut ainsi procéder à une série d'expériences sur le même fragment d'intestin. Il est possible d'obtenir 6 à 10 tracés successifs en laissant entre deux expériences un intervalle de repos d'environ 10 minutes. Nous insistons sur le fait de pouvoir comparer deux produits différents sur un même organe. Cet avantage nous a permis d'instituer une méthode de dosage qui n'aurait pas été possible en utilisant des fragments différents d'intestin. En effet, au cours d'un millier d'expériences, nous avons toujours constaté que deux portions d'intestin, même prélevées à côté l'une de l'autre dans des conditions identiques, ne se comportent jamais d'une façon comparable. Nous énumérons dans le tableau 1 deux séries d'expériences, en indiquant les heures auxquelles ont été ajoutés les produits examinés.

(1) Ces expériences ont été confirmées par les récents travaux de R. WAUCOMONT (*loc. cit.*).

TABLEAU 1

Cobaye 550 gr.				Cobaye 770 gr			
Mort.....		3 h. 15		Mort.....		3 h.	
1 ^{re} expérience		3 h. 45		1 ^{re} expérience		3 h. 20	
2 ^e —		3 55		2 ^e —		3 30	
3 ^e —		4 05		3 ^e —		3 40	
4 ^e —		4 25		4 ^e —		3 50	
5 ^e —		4 40		5 ^e —		4 05	
6 ^e —		4 50		6 ^e —		4 15	
7 ^e —		5 10		7 ^e —		4 30	
8 ^e —		5 20		8 ^e —		4 50	
				9 ^e —		5	

V. Etude des graphiques. Mouvements et tonus des fragments d'intestin isolé. — On observe le plus souvent avec l'intestin normal des oscillations plus ou moins régulières, d'amplitude assez égale : environ une contraction toutes les secondes ou toutes les deux secondes. Parfois les oscillations surviennent par trains d'ondes séparés par des intervalles de repos, ayant lieu en diastole, très rarement en systole. Ces grandes oscillations représentent les mouvements péristaltiques, chaque contraction intestinale entraînant la hausse du levier inscripteur, chaque relâchement amenant une baisse. On remarque aussi fréquemment des oscillations secondaires beaucoup plus faibles et plus rapides. Elles sont dues très probablement à l'irrégularité de marche des mouvements péristaltiques. Nous avons pensé à l'influence possible des mouvements pendulaires, mais ceux-ci n'étant sensibles que sur une anse intestinale d'une certaine longueur, nous ne croyons pas qu'ils puissent agir suffisamment sur la portion très courte (1 cm.) que nous employons, pour influencer si fortement la résultante des mouvements intestinaux.

Les variations du tonus s'inscrivent par un déplacement général de la courbe, indépendant des oscillations. Lorsque la baisse de tonus est produite par un corps chimique, elle s'accompagne souvent d'une paralysie du péristaltisme, mais ces deux phénomènes sont indépendants. Au contraire, lorsque le tonus augmente, les mouvements péristaltiques décroissent, comme l'avait déjà signalé Trendelenburg.

Suivant la région où l'intestin est prélevé, les mouvements enregistrés diffèrent sensiblement. Nous avons étudié surtout l'intestin grêle qui possède une mobilité très grande, des mouvements péristaltiques rapides et énergiques, et semble réagir beaucoup plus facilement que les autres portions par des variations de tonus. Les portions du grêle

avoisinant l'estomac paraissent mobiles ; les portions qui se rapprochent du colon semblent réagir moins vivement.

Nous avons effectué plusieurs expériences sur l'iléon. Les courbes obtenues sont de plus grande amplitude, de fréquence moindre, et les variations de tonus sont très diminuées, leur limite inférieure dépassant rarement le point le plus bas de la courbe. Le colon présente aussi ces dernières caractéristiques, mais encore plus accentuées. Il semble, d'après ces observations, que le caractère de périodicité qui se traduit par des trains d'ondes séparés de pauses soit le propre de la région iléo-cœcale : l'intestin grêle semblant posséder un péristaltisme plus continu.

VI. Influence de l'état de la digestion sur le péristaltisme.

L'état de vacuité ou de réplétion de l'intestin influe à tel point sur le péristaltisme que certains auteurs, Braam, Houckgeest et Jacobj (1), ont pu montrer que les intestins d'animaux à jeun étaient immobiles et ne réagissaient même plus aux agents extérieurs après un jeûne un peu prolongé.

Pour Trendelenburg (2) le péristaltisme est produit uniquement par la dilatation mécanique de l'intestin traversé par le bol alimentaire. Chez le cobaye, dit-il, l'onde péristaltique ainsi déclenchée se propage sans aucune conduction nerveuse ou musculaire. Sa méthode, que nous avons exposée en détail plus haut, permet de provoquer le péristaltisme sur l'intestin isolé, à l'aide d'une pression interne variable et artificiellement créée. Sur un même intestin le seuil est constant et les mouvements d'évacuation apparaissent pour une pression déterminée ; de plus ces mouvements ne sont pas progressifs, mais obéissent à la loi du tout-au rien de la narcose (3).

D'autres auteurs ont montré que le bol alimentaire a sur l'intestin non seulement une action mécanique, mais encore une action chimique.

Dans nos expériences, nous ne pouvons pas, étant donné la méthode utilisée, produire des pressions internes variables ; mais en revanche, nous conservons au fragment d'intestin étudié son contenu physiologique et la distension qu'il avait au moment de la mort de l'animal. D'autre part, dans une série d'essais nous avons prélevé des fragments plus ou moins pleins et même de l'intestin grêle complètement vide, et nous avons constaté que ce dernier présentait des contractions très régulières, mais de petite amplitude et qu'il réagissait aux médicaments, bien que faiblement. D'ailleurs Bokai (4) a signalé que l'intestin en cours de digestion, même après vidage à peu près complet, pouvait présenter des mouvements énergiques.

(1) JACOBJ. *Archiv. exp. Path. u. Phar.*, **171**, 1891, p. 24.

(2) TRENDELENBURG. *Loc. cit.*

(3) BAYLISS et STARLING. *Journ. of Physiology*, **24**, 1899, p. 599.

(4) BOKAI. *Archiv. exp. Path. u. Pharm.*, **33**, 1887, p. 209-214 ; **34**, p. 153.

VII. Durée des mouvements de l'intestin isolé. — L'intestin du cobaye, du chien ou du lapin, conservé dans un thermostat, se contracte très longtemps s'il est maintenu dans un liquide nourricier convenable et oxygéné, à une température voisine de sa température vitale et si le prélèvement a été effectué rapidement et avec précaution. Les mouvements restent normaux pendant environ 2 heures, laps de temps qui peut, dans certains cas favorables, se prolonger; notamment au cours d'une expérience, l'intestin se contractait encore avec une régularité parfaite et une amplitude suffisante 7 h. 1/2 après la mort de l'animal.

On observe très vite, sur des portions d'intestin qui n'ont pas été prélevées assez délicatement, des phénomènes de contracture amenant une hausse progressive de tonus, en même temps qu'une diminution des mouvements. On peut constater le même effet sur des organes fatigués par certains agents chimiques.

DIFFÉRENCE ENTRE LA TECHNIQUE UTILISÉE DANS CE TRAVAIL ET CELLE DE TRENDLENBURG

Tandis que la méthode de Trendelenburg inscrit séparément les variations du tonus et les mouvements péristaltiques, l'appareil que nous avons décrit enregistre la résultante longitudinale de tous les mouvements qui agitent un fragment d'intestin ayant gardé son contenu normal, et permet d'étudier à la fois sur un même tracé les mouvements péristaltiques et les variations du tonus.

Notre technique diffère et se rapproche de celle de Trendelenburg sur les points suivants :

1^o Trendelenburg met la substance à étudier au contact de la muqueuse interne, tandis que nous la faisons agir sur la paroi extérieure de l'intestin.

2^o Trendelenburg débarrasse l'intestin de tous les produits de la digestion, tandis que nous gardons entier son contenu physiologique par une ligature à chaque extrémité de l'anse prélevée.

3^o Trendelenburg peut faire varier arbitrairement la pression interne.

4^o En ce qui concerne les phénomènes produits par les mouvements péristaltiques d'évacuation, il semble que les deux méthodes se rapprochent.

En effet, dans la méthode que nous avons utilisée, les contractions ne déplacent pas le contenu intestinal qui est maintenu par les ligatures, il se produit donc à chaque contraction une variation de la pression interne; dans la méthode de Trendelenburg le péristaltisme chasse un peu de liquide de l'intestin. Ce liquide ajoute son poids à la pression déjà efficace et il se produit ainsi une pression supplémentaire à chaque vague péristaltique.

Dans les deux cas, aucun déplacement réel de fluide ne peut avoir lieu.

CHAPITRE III

ACTION DE QUELQUES ALCALOÏDES DE L'OPIUM SUR L'INTESTIN ISOLÉ DE COBAYE

Nous avons étudié successivement sur l'intestin de cobaye l'action de sels de morphine, de codéine, de thébaïne, de narcotine, de narcéine, de papavérine. Tandis que Pal et Popper (1) classent les alcaloïdes de l'opium en deux groupes : les dérivés phénanthréniques ayant sur l'intestin une action excitante et les dérivés isoquinoléiques ayant une action paralysante, Trendelenburg indique que la morphine, la codéine et la thébaïne paralysent l'intestin de cobaye, alors que la narcotine l'excite.

L'étude que nous avons effectuée, nous a montré que tous les alcaloïdes de l'opium ont, aux concentrations limites, une action qualitativement comparable qui se traduit par une baisse de tonus ; mais pour certaines concentrations cette action diffère de nature et surtout d'intensité suivant les alcaloïdes. Nous détaillerons ci-dessous l'action pharmacodynamique observée pour chacun de ces corps.

GROUPE DU PHÉNANTHRÈNE

I. MORPHINE

L'action de la morphine sur l'intestin a été abondamment étudiée sur de nombreux animaux de laboratoire. Les résultats publiés jusqu'ici sont très variables, ce qui peut s'expliquer à priori par les différences de méthodes (2) et par le fait, signalé par Trendelenburg (3) et d'autres auteurs, qu'il n'y a pas une pharmacodynamie unique des intestins de mammifères.

Magnus (4) constate que l'intestin isolé du chat est paralysé

(1) PAL et POPPER. *Zentralblatt f. Physiol.*, **16**, 1902, p. 68.

(2) Sur l'intestin in situ de chat, DREYER (*Journ. of Phys. and Exp. Thérap.*, **36**, 1929, p. 477), ainsi que PLANT et MILLER (*Journ. of Phys. and Exp. Thérap.*, **32**, 1928, p. 438), constatent toujours une augmentation du péristaltisme et une hausse de tonus.

(3) TRENDELENBURG. *Loc. cit.*

(4) MAGNUS. *Archiv. f. des gesamte Physiol.*, **115**, 1906, p. 316.

par la morphine. Schwenter (1) constate sur le même animal une paralysie plus forte encore.

Sur l'intestin isolé de lapin, Magnus (2) obtient une paralysie à la concentration minima de $1/4.10^3$; Trendelenburg, au contraire, trouve une forte excitation, même après avoir fait agir l'atropine, aux faibles doses comprises entre $1/10^6$ et $1/10^7$, puis à la dose de $1/7500$ une diminution légère du tonus. Plant et Miller (3) observent de même une augmentation du tonus et du péristaltisme aux doses de $1/2.10^4$ à $1/6.10^3$.

Sur l'intestin isolé de rat, Trendelenburg décrit une diminution du tonus pour une dose de $1/10^5$.

Sur l'intestin isolé de chien, le même auteur observe une excitation pour des concentrations variant de $1/10^7$ à $1/10^6$ et, à la concentration de $1/10^5$, une diminution du péristaltisme.

Trendelenburg conclut des faits précédents que l'on ne doit pas considérer la morphine à l'égal de la papavérine comme diminuant le péristaltisme intestinal : « Mais cette règle, ajoute-t-il, n'est pas vérifiée pour l'intestin isolé de cobaye, chez lequel on ne constate jamais d'excitation, quelle que soit la dose, mais au contraire une paralysie pour une concentration limite active de $1/10^8$ ».

Baur (5) avec une méthode légèrement modifiée, constate, à l'encontre de ces expériences, que le péristaltisme est activé sur l'intestin de cobaye par une dose de $1/10^8$ de morphine et paralysé à plus forte dose.

Garry (6), après avoir repris toutes ces expériences, ne signale aucune trace d'excitation quelle que soit la dose de morphine employée.

Nous donnons dans le tableau n° 2 le résumé des différents résultats observés par ces auteurs.

Action de la morphine sur l'intestin isolé de cobaye. Nous avons étudié successivement l'action de la morphine à l'état de chlorhydrate, à faibles et à fortes doses, sur l'intestin isolé de cobaye, en utilisant la méthode décrite ci-dessus.

Nous n'avons jamais observé d'excitation, bien que certains auteurs aient signalé cet effet pour les faibles doses de morphine. De plus, la paralysie de l'intestin ne s'est manifestée qu'avec des doses de morphine beaucoup plus considérables que celles qui ont été fixées par les différents auteurs.

(1) SCHWENTER. *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen*, **10**, 1912-13, p. 1.

(2) MAGNUS. *Archiv. f. der gesamte Phys.*, **122**, 1908, p. 261.

(3) PLANT et MILLER. *Journ. of Phys. and exp. Thér.*, **32**, 1928, p. 438.

(4) TRENDELENBURG. *Loc. cit.*

(5) BAUR. *Zeits. f. d. ges. Med.*, **44**, 1925, p. 540.

(6) GARRY. *Archiv. f. exp. Path., und Pharm.*, **119-120**, 1927, p. 345.

TABLEAU 2

Auteurs ayant expérimenté les divers animaux.	RAT	COBAYE		LAPIN		CHIEN	
	diminution du péristaltisme	diminution du péristaltisme	excitation	diminution du péristaltisme	excitation	diminution du péristaltisme	excitation.
Magnus				paralys. $1/4.10^3$			
Trendelenburg	$1/10^5$	$1/10^8$		$1/7500$	$1/10^6$ $1/10^7$	$1/10^5$	$1/10^8$ $1/10^7$
Baur		$1/10^6$	$1/10^8$				
Plant et Miller					$1/2.10^4$ $1/6.10^3$ tonus + périst.		

Action des doses faibles : $1/10^8$ à $1/10^5$. — Ces expériences ont porté sur des doses comprises entre $1/10^7$ et $1/10^8$ (évaluées en chlorhydrate de morphine). Nous avons noté 46 cas où la morphine n'avait aucune action, 6 cas douteux, 3 cas où le péristaltisme semblait légèrement diminué. Pour obtenir une action paralysante réelle, nous avons dû atteindre la dose de $1/15.10^3$. Sur 17 expériences à cette concentration, 10 nous ont montré une baisse de tonus indiscutable. Mais il faut atteindre la concentration de $1/7.500$ pour observer une paralysie constante du péristaltisme. Il résulte de ces essais qu'aux doses très faibles, avoisinant $1/10^6$, nous n'avons jamais constaté le phénomènes d'excitation que cite Baur (1), ni ceux de paralysie qu'ont observé Trendelenburg (2) et Garry (3), le chlorhydrate de morphine paraissant absolument inactif.

Aux doses de $1/10^4$ environ, nous devons, pour décrire l'action de la morphine, distinguer les différents fragments d'intestin utilisés.

a) *Les fragments d'intestin à contractions lentes et de grande amplitude* réagissent par une diminution d'amplitude, une augmentation de la fréquence, l'atténuation des périodes de repos, s'il en existe, ainsi qu'une chute de tonus parfois brusque suivie d'un arrêt momentané des mouvements, puis d'une reprise d'oscillations fréquentes et faibles, ressemblant à de la fibrillation.

(1) BAUR. *Loc. cit.*(2) TRENDELENBURG. *Loc. cit.*(3) GARRY. *Loc. cit.*

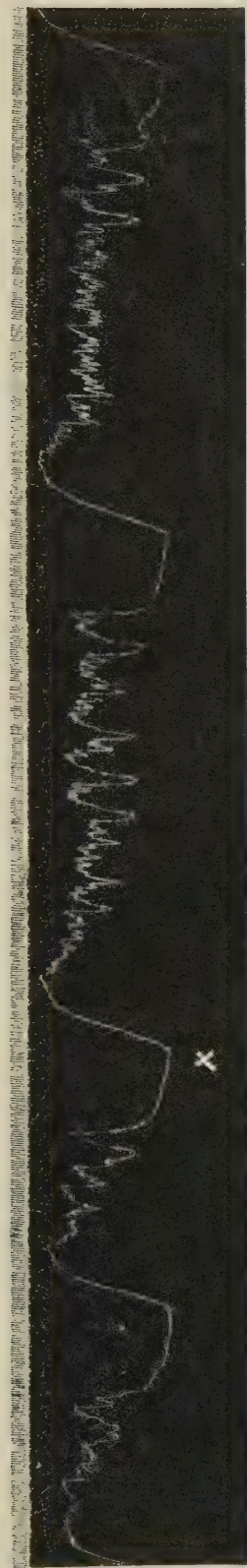


FIG. 2. — Action du chlorhydrate de morphine sur l'intestin isolé de cobaye à la dose de 1/7.500. Temps en secondes.

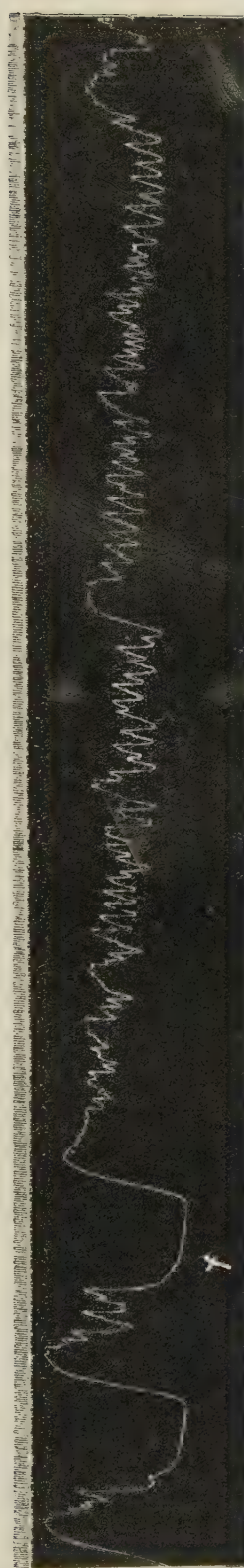


FIG. 3. — Action sur le même fragment d'intestin de chlorhydrate de morphine à la dose de 1/3.750.

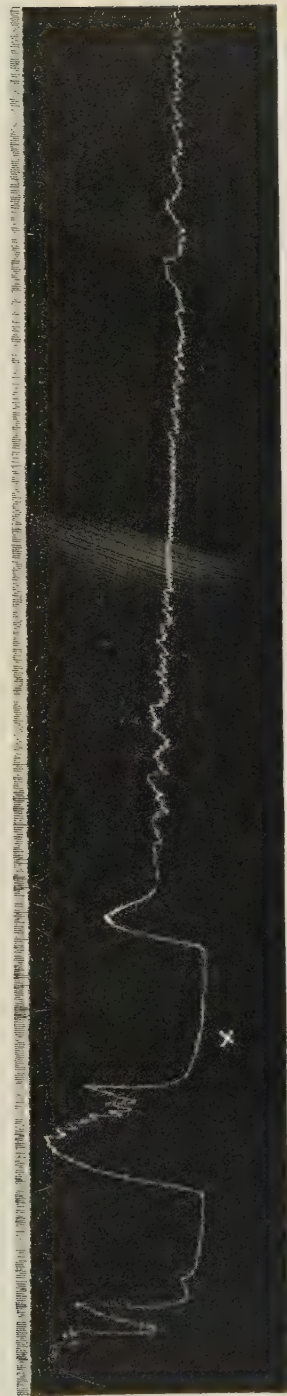


FIG. 4. — Action sur le même fragment d'intestin du chlorhydrate de morphine à la dose de 1/1.250.

b) Les fragments d'intestin à contractions fréquentes ne donnent jamais, à aucune dose, d'augmentation d'amplitude ni de fréquence, mais une baisse de tonus et la paralysie plus ou moins complète des mouvements.

En résumé, dans aucun cas, nous n'avons observé d'excitation du péristaltisme, alors que Baur (1), Plant et Miller (2) observent à la fois une augmentation de la fréquence de l'amplitude et du tonus.

Action des fortes doses. — Nos essais, qui ont porté sur 200 expériences, ont montré qu'à la dose de 1/7500 on observe d'une façon constante une légère baisse du tonus. Nous distinguerons encore les différents fragments d'intestin :

a) Les intestins à mouvements lents et périodiques, dont le tonus baisse sans tomber toutefois au-dessous du point le plus bas de la courbe normale ;

b) Les intestins à rythme rapide, dont le tonus semble tomber beaucoup plus facilement au-dessous de la courbe normale.

Nous avons constaté au cours de ces nombreux essais que l'action du chlorhydrate de morphine augmente nettement avec la dose employée (fig. 2, 3 et 4), que l'on mesure la baisse de tonus ou la durée de la paralysie des mouvements.

Nous avons essayé plusieurs fois sur un même fragment d'intestin une série de doses croissantes entre 1/7500 et 1/1000, et nous avons toujours obtenu des courbes présentant une baisse de tonus proportionnelle à ces doses.

Nous avons songé à utiliser la proportionnalité qui existe entre la baisse de tonus et la dilution utilisée, pour établir un dosage physiologique rapide et commode du chlorhydrate de morphine en comparant sur le même fragment d'intestin les effets successifs d'une solution titrée à ceux d'une solution de titre inconnu.

Nous exposerons le détail de cette méthode au sujet de la narcotine ; nous l'avons utilisée avec un égal succès sur tous les alcaloïdes de l'opium avec une approximation de 15 à 20 %.

Nous ne parlerons pas ici du mode d'action physiologique de la morphine ou des autres alcaloïdes sur l'intestin isolé de cobaye, cette question devant être approfondie et faire l'objet d'un prochain travail.

Action de la morphine sur les intestins de chien et de lapin. —

Nous avons étudié l'action du chlorhydrate de morphine sur l'intestin de chien au cours de 23 expériences et son action sur l'intestin de lapin au cours de 7 autres essais.

(1) BAUR. *Loc. cit.*

(2) PLANT et MILLER. *Journ. of Pharm. and Exp. Thérap.*, **32**, 1928, p. 437.

Nous avons remarqué une action paralysante (diminution d'amplitude des contractions), proportionnelle à la dose, au seuil de $1/15.10^3$ environ; mais, par contre, une action presque nulle sur le tonus.

II. CODÉINE OU MÉTHYLMORPHINE

L'action de la codéine sur l'intestin isolé et *in situ* des différents mammifères a été très étudiée par divers auteurs (1).

Sur l'intestin isolé de chat, Hess et Neukirch (2) ne décèlent aucune action de la codéine.

Enfin sur l'intestin isolé de cobaye, Trendelenburg (3) conclut à une action parallèle à celle de la morphine, mais beaucoup moins forte : environ $1/75^e$ de celle-ci.

Action de la codéine sur l'intestin isolé de cobaye. — Nous avons étudié l'action du chlorhydrate de codéine sur l'intestin isolé de cobaye au cours d'une dizaine d'expériences. Nous pouvons conclure à une action analogue à celle de la morphine, mais considérablement plus importante. En effet, à la dose de $1/2.10^6$ (fig. 5), (évaluée en codéine base), on obtient déjà une légère baisse de tonus et une faible diminution d'amplitude.

A mesure que la dose s'accroît, l'action augmente : aussi à $1/4.10^5$ on constate une baisse importante du tonus et une paralysie complète du péristaltisme, qui persiste un temps assez long (fig. 6).

Cependant, nous n'avons pas obtenu de paralysie définitive même à la concentration de $1/3000$.

Les tracés obtenus avec la codéine ressemblent beaucoup à ceux obtenus avec la morphine, et nous pensons que son action doit être similaire, bien que deux cent fois plus forte.

III. THÉBAÏNE

Meissner (4) constate en faisant réagir le chlorhydrate de thébaïne sur l'intestin *in situ* du lapin une forte excitation, et seulement à dose plus élevée la paralysie.

(1) Sur l'intestin *in situ* de chien, SCHRODER (*Archiv. exp. Path. und Pharm.*, **17**, 1883, p. 96), observe une diminution du péristaltisme. Sur l'intestin *in situ* de lapin, le même auteur, constate une diminution du péristaltisme et MEISSNER (*Bioch. Zeits*, **73**, 1916, p. 236) observe une baisse de tonus à la dose de $1/2.10^6$ et une paralysie totale à $1/10^5$. Par contre PAL, POPPER (*loc. cit.*), POPPER et FRANKL (*Deuts. Mediz. Wochens.*, **38**, 1912, p. 1318) observent une action excitante. Sur l'intestin *in situ* de chat, DREYER (*Journ. of Phys. and Exp. Ther.*, **32**, 1912, p. 1318) signale une action similaire à celle de la morphine : élévation de tonus et forte augmentation d'amplitude.

(2) HESS et NEUKIRCH, *Archiv. f. gesam. Phys.*, **151**, 1913, p. 309.

(3) TRENDLENBURG. *Loc. cit.*

(4) MEISSNER. *Loc. cit.*

Trendelenburg (1) n'observe chez le cobaye une action vraiment paralysante qu'à la dose de $1/5.10^4$.

Nous avons fait une dizaine d'expériences avec la thébaine.

A la dose limite de $1/25.10^4$ (évaluée en thébaine base) nous avons observé une légère baisse de tonus (fig. 7). En solution plus concentrée la baisse s'accroît et les mouvements diminuent légèrement. Cependant la paralysie complète des mouvements n'a pu être obtenue qu'à la dose de $1/4.10^4$.

GROUPE DE L'ISOQUINOLÉINE

IV. NARCOTINE

La narcotine, qui constitue dans l'opium l'alkaloïde le plus abondant après la morphine, a provoqué, à ce titre, de nombreux essais physiologiques.

Selon la classification généralement admise (2), la narcotine est, par sa fonction isoquinoléique, un calmant de l'intestin.

Dreyer (3) signale, en effet, sur l'intestin *in situ* de chat une chute de tonus et une paralysie momentanée du péristaltisme.

De même Pal (4) et Popper (5), sur l'intestin *in situ* du lapin, constatent une diminution des mouvements intestinaux.

Par contre Trendelenburg (6) sur l'intestin isolé de cobaye observe une augmentation des mouvements pendulaires, en même temps qu'une diminution de l'onde péristaltique à des doses comprises entre $1/35.10^3$ et $1/10^4$.

Action de la narcotine sur l'intestin isolé de cobaye. — Nous avons étudié l'action du chlorhydrate de narcotine sur l'intestin isolé de cobaye, et les 300 expériences que nous avons effectuées nous ont montré que cet alkaloïde avait une action beaucoup plus importante que celle qui avait été signalée jusqu'ici.

A la concentration limite de $1/10^6$, nous observons une simple baisse de tonus, de courte durée, sans paralysie du péristaltisme.

A dose plus forte, la baisse s'accroît (fig. 8); elle est alors accompagnée, le plus souvent, d'une légère excitation péristaltique. Si la dose est suffisante, la baisse persiste et la hausse secondaire a lieu sit $\hookrightarrow$ après le lavage de l'intestin. Nous devons noter cependant que cette hausse finale est plus fréquente chez les intestins déjà fatigués.

A la concentration de $1/10^5$, on obtient une baisse déjà consi-

(1) TRENDELENBURG. *Loc. cit.*

(2) SOLLMANN. *A Manual of Pharmacology*, 1918, p. 26.

(3) DREYER. *Loc. cit.*

(4) PAL. *Loc. cit.*

(5) POPPER. *Loc. cit.*

(6) TRENDELENBURG. *Loc. cit.*

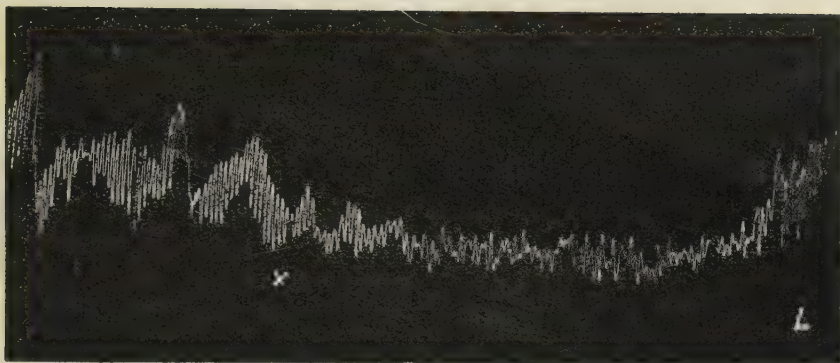


FIG. 5. — Action du chlorhydrate de codéine à la dose de $1/2.10^6$.

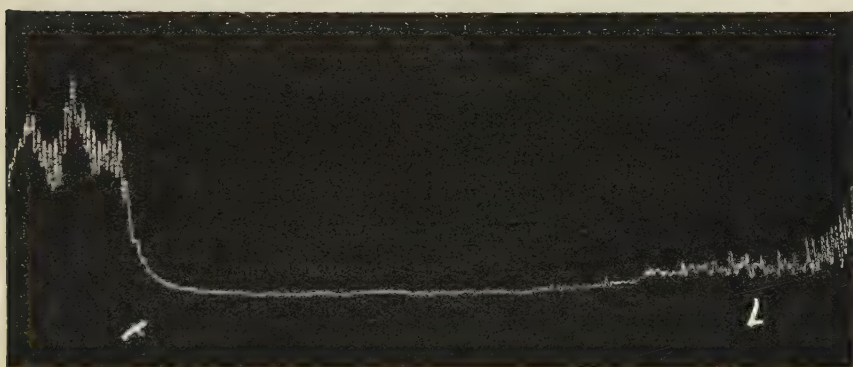


FIG. 6. — Action sur le même fragment d'intestin de chlorhydrate de codéine à la dose de $1/3.10^5$.

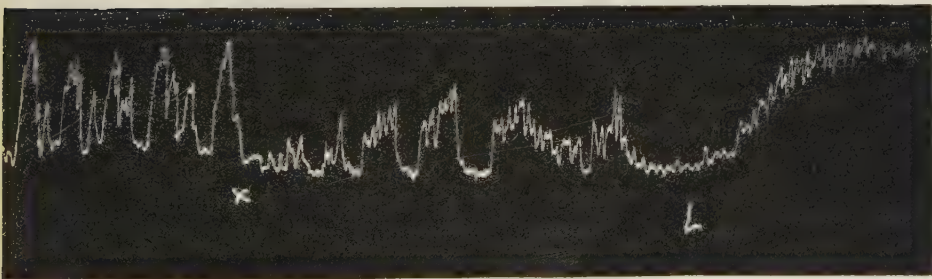


FIG. 7. — Action du chlorhydrate de thébaine à la dose de $1/25.10^4$.

dérable, brusque et qui persiste assez longtemps. A dose plus forte (fig. 9), la baisse s'accroît et les mouvements péristaltiques commencent à être paralysés. La paralysie est déjà très durable à la dose de $1/2.10^4$, qui est très éloignée du seuil d'action de la morphine. Enfin à la concentration de $1/7500$, qui correspond au seuil d'action de la morphine, on obtient une chute très brusque et une paralysie totale.

Ayant observé que la narcotine à dose moyenne fatigue beaucoup plus l'intestin que les doses de morphine ayant une activité comparable, nous avons étudié systématiquement le comportement d'un fragment d'intestin après administration de doses égales et répétées de narcotine, en lavant et laissant reposer l'intestin après chaque expérience, suivant la technique habituelle.

Nous avons employé une dose de $1/10^5$ répétée 6 à 8 fois par série d'expériences.

Dans ces conditions, nous avons constaté les faits suivants :

1° Les mouvements péristaltiques diminuent légèrement d'amplitude d'une expérience à l'autre.

2° La baisse de tonus provoquée par la même dose de narcotine, s'affaiblit peu à peu à mesure que l'on répète l'expérience, mais les tracés voisins restent sensiblement comparables.

3° Les tracés les plus réguliers et les plus constants se trouvent au milieu de la série, lorsque le péristaltisme est peu fatigué par les additions antérieures de narcotine ; tandis qu'à la fin de la série, lorsque l'intestin est nettement fatigué et le péristaltisme très diminué, la même dose de narcotine, répétée après lavage, produit des baisses très inégales.

4° La proportionnalité très nette qui existe entre les effets obtenus et la dilution employée permet un dosage de la narcotine dans les solutions de ses sels, dosage dont nous indiquerons la technique dans le chapitre V.

Action de la narcotine sur l'intestin isolé de lapin. — Nous avons fait quelques expériences sur l'intestin isolé de lapin ; nous avons constaté que le chlorhydrate de narcotine exerce sur cet organe une action paralysante.

Pour une dose minimum active comprise entre $1/10^6$ et $1/75.10^4$ on observe une légère diminution des mouvements péristaltiques ; en augmentant la dose, l'effet croît également et s'accompagne d'une légère baisse de tonus. Après lavage de l'intestin, le tonus remonte momentanément au-dessus de sa valeur initiale. Ces effets se rapprochent beaucoup, comme nature et comme doses actives de ceux

que nous avons notés sur l'intestin isolé de cobaye; l'intensité seule est différente.

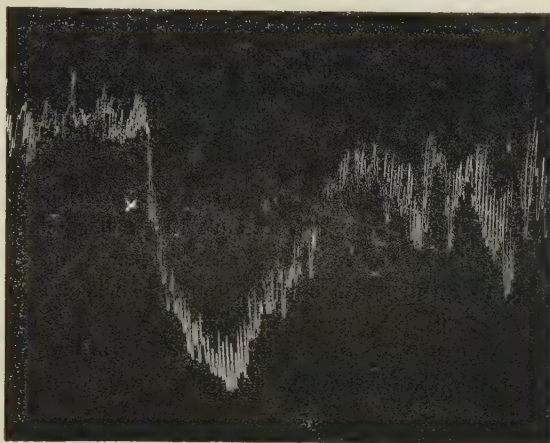


FIG. 8. — Action du chlorhydrate de narcotine à la dose de $1/2.10^5$.

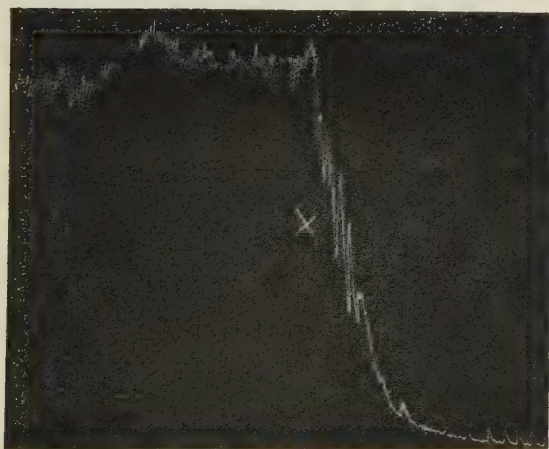


FIG. 9. — Action du chlorhydrate de narcotine à la dose de $1/75.10^3$.

V. PAPAVERINE

Faisant partie du groupe des dérivés isoquinoléiques, la papavérine doit avoir une action calmante sur l'intestin de mammifère.

En effet Dreyer (1) observe sur l'intestin *in situ* de chat une baisse

(1) DREYER. *Loc. cit.*

de tonus et une paralysie du péristaltisme, et Trendelenburg (1) signale sur l'intestin isolé de cobaye une action analogue, une dose de papavérine de $1/75.10^4$ arrêtant complètement le péristaltisme et les mouvements pendulaires.

Action de la papavérine sur l'intestin isolé de cobaye. —

Nous avons étudié l'action du chlorhydrate de papavérine sur l'intestin isolé de cobaye et observé dans une vingtaine d'essais, comme pour la narcotine, une action beaucoup plus forte que celle qui a déjà été signalée.

Le seuil est voisin de $1/10^6$. A cette dose on observe une faible baisse de tonus et une légère diminution du péristaltisme.

En augmentant la dose, on observe une baisse progressive (fig. 10) suivie bientôt d'une reprise des mouvements péristaltiques, et même parfois d'une excitation et d'une montée de tonus au-dessus du tonus initial. Comme pour la narcotine, lorsque ce dernier phénomène n'a pas lieu spontanément, on l'observe toujours après lavage de l'intestin avec le Tyrode.

A la dose de $1/7500$, on obtient une baisse brusque du tonus et une paralysie complète et *persistante* du péristaltisme, même après lavage (fig. 11).

L'action de la papavérine semble donc assez analogue à celle de la narcotine.

VI. NARCÉINE

Quelques expériences nous ont permis de déterminer sur l'intestin isolé de cobaye un seuil d'action voisin de $1/25.10^4$.

En employant des quantités plus importantes de narcéine (fig. 12), on observe une baisse de tonus proportionnelle à la dose utilisée et un arrêt du péristaltisme, toujours suivis d'une hausse plus ou moins tardive et d'une reprise des mouvements. Il semble que cette hausse ait tendance à s'accroître à mesure que la dose est plus forte.

Ayant constaté, comme nous l'avons dit plus haut, que les résultats obtenus sur divers fragments d'intestin ne pouvaient être comparés entre eux, nous avons mesuré l'action des principaux alcaloïdes de l'opium sur un même fragment. Nous donnons ci-dessous les seuils d'action respectifs de ces alcaloïdes sur un intestin sensible à une dose limite de $1/10^6$ de narcotine.

Narcotine	$1/10^6$
Morphine	$1/10^4$
Codéine	$1/10^6$
Papavérine	$1/15.10^5$
Narcéine	$1/25.10^4$
Thébaïne	$1/25.10^4$

(1) TRENDELENBURG. *Loc. cit.*

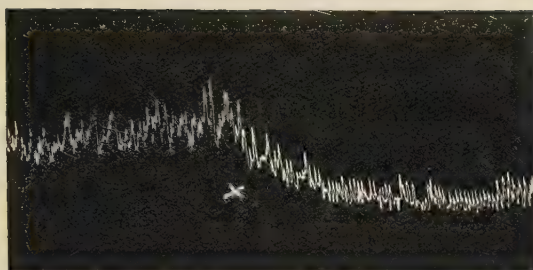


FIG. 10. — Action du chlorhydrate de papavérine à la dose de $1/75.10^4$.

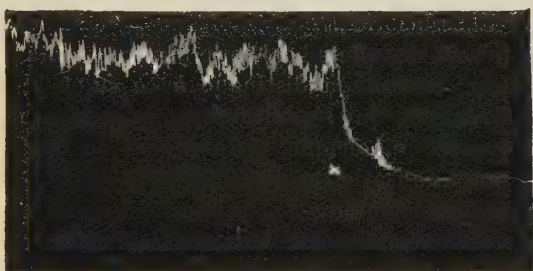


FIG. 11. — Action sur le même fragment d'intestin du chlorhydrate de papavérine à la dose de $1/75.10^3$.

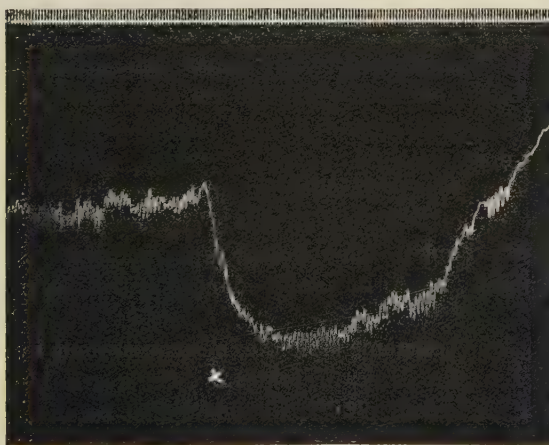


FIG. 12. — Action du chlorhydrate de narcéine à la dose de $1/5.10^4$, temps en secondes.

CHAPITRE IV

ACTION DE QUELQUES MÉLANGES PRÉPARÉS A PARTIR DES ALCALOÏDES CONTENUS DANS LA POUDRE D'OPIUM

De nombreux auteurs, notamment Issekutz (1) Straub et Caesar (2) ont signalé que les associations de la morphine avec d'autres alcaloïdes de l'opium produisent des effets beaucoup plus puissants que la somme des effets partiels. Issekutz a distingué à ce sujet les alcaloïdes à noyau phénanthrénique, qui s'additionnent avec la morphine, et les alcaloïdes à noyau isoquinoléique, qui donnent au contraire, avec la morphine, une potentialisation marquée.

D'autre part Trendelenburg (3), après essai des mélanges morphine-narcotine et morphine-codéine sur l'intestin isolé de cobaye, conclut à l'absence de toute potentialisation.

Nous avons effectué de nombreuses expériences pour étudier l'action des mélanges d'alcaloïdes, et nos essais sur l'intestin isolé de cobaye nous ont permis de conclure qu'il n'y a jamais renforcement des effets, donc pas de potentialisation.

ACTION DES MÉLANGES MORPHINE-NARCOTINE

Nous avons tout d'abord essayé une dose active de morphine; ensuite, après lavage, une dose active de narcotine; puis, après un nouveau lavage, nous avons fait agir simultanément sur le même organe les deux doses déjà examinées.

Dans une deuxième série d'essais, nous avons utilisé des doses de morphine et de narcotine d'activité contrôlée, non plus simultanément, mais l'une après l'autre, sans lavage intermédiaire et dans l'ordre suivant: morphine, narcotine; puis dans d'autres essais: narcotine, morphine.

Enfin dans une troisième série d'expériences, nous avons employé à tour de rôle l'un des deux alcaloïdes à dose très faible, presque au seuil d'action, afin de voir plus facilement l'effet total.

(1) ISSEKUTZ. *Archiv. f. ges. Phys.*, **142**, 1912, p. 225.

(2) STRAUB et CAESAR. *Bioch. Zeits.*, **42**, 1912, p. 317.

(3) TRENDLENBURG. *Loc. cit.*

Aucune de ces trois séries d'expériences ne nous a montré de potentialisation.

Des expériences analogues, réalisées sur l'intestin isolé de lapin, nous ont fourni des résultats identiques.

1^o Action des mélanges morphine-narcotine à parties égales.— Au cours d'une des expériences précédentes, nous avons employé 0 gr. 00075 de narcotine et une dose limite de 0 gr. 0075 de morphine sans obtenir d'effet supérieur à celui de la narcotine seule. Nous avons alors pensé qu'un mélange à parties égales de narcotine et de morphine devait agir uniquement par sa narcotine, d'autant plus que l'activité de cette dernière est 200 fois plus forte que celle de la morphine.

Nous avons fait 90 essais d'un tel mélange, en le comparant à une solution de narcotine titrée. Pour éviter toute cause

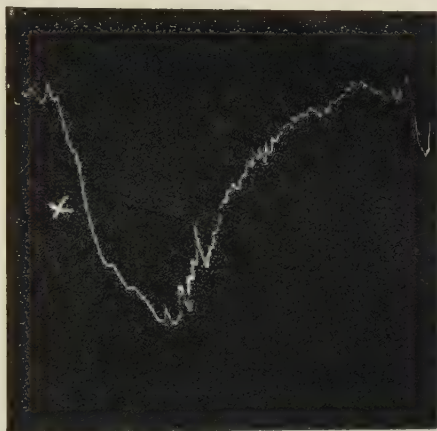


FIG. 13. — Action du chlorhydrate de narcotine à la dose de $1/10^5$.



FIG. 14. — Action sur le même fragment d'intestin du mélange narcotine-morphine à parties égales à la dose de $1/5.10^4$. (Dans un tel mélange, la narcotine agit à la dose de $1/10^5$).

d'erreur, nous avons préparé une solution initiale titrée de narcotine que nous avons divisée en deux parties égales : une partie a servi d'étalon ; dans l'autre partie, nous avons fait dissoudre une quantité déterminée de chlorhydrate de morphine. Nous avons constaté qu'à volume égal, chacune de ces solutions donne sur le même intestin des courbes superposables (fig. 13, 14), ce qui montre clairement que la morphine est inactive à cette dilution. Nous avons eu soin d'employer dans tous ces essais la narcotine à dose faible ($1/75.10^3$ à $1/2.10^5$),

pour éviter la fatigue de l'intestin et pour que la morphine se trouve au-dessous de son seuil d'action.

Comme nous le verrons dans le chapitre V, ces expériences nous ont servi de base pour établir un dosage de narcotine dans les mélanges morphine-narcotine.

2^o Action d'un chlorhydrate double de morphine et de narcotine. — Nous avons expérimenté un chlorhydrate double de morphine et de narcotine répondant à la formule globale :



et contenant 339,5 parties de chlorhydrate de morphine et 449,5 de chlorhydrate de narcotine, soit environ 4/7 de narcotine.

Une série de douze essais nous a montré que ce sel double agit sur l'intestin isolé de cobaye comme s'il contenait les 4/7 de son poids de chlorhydrate de narcotine (fig. 15 et 16) (1).



FIG. 15. — Action du chlorhydrate de narcotine à la dose de $1/9.10^4$.



FIG. 16. — Action sur le même fragment d'intestin du chlorhydrate double de morphine et de narcotine, à la dose de $1/45.10^4$. La narcotine agit à une dose de $1/78.750$, un peu plus forte que dans le tracé ci-dessus.

(1) Lorsque les baisses de tonus sont un peu différentes, on peut déduire la teneur du mélange en narcotine en appliquant la loi des proportions.

ACTION DES MÉLANGES DE PLUSIEURS ALCALOÏDES DE L'OPIUM

Nous avons examiné des mélanges où les alcaloïdes sont représentés dans des proportions voisines de celles de la poudre d'opium.

1^o **Composition de l'opium.** — Un opium de Smyrne a, d'après Richard Wolffenstein (1) la composition suivante :

A. Dérivés à noyau isoquinoléique

1^o Dérivé des tétrahydro-isoquinoléines :

Hydrocotarnine

2^o Dérivés des α benzyl-isoquinoléines :

Papavérine	0,8	%
Xanthaline		

3^o Dérivés des α benzyl-tétrahydro-isoquinoléines :

Laudanine	0,01	%
Laudanidine		
Laudanosine	0,0008	%
Narcotine	5 à 6	%
Narcéine	0,22	%
Gnoscopine		
Tritopine	0,0015	%
Oxynarcotine		

B. Dérivés à noyau phénanthrénique

1^o Dérivés des benzyl-isoquinoléines cyclisés en noyau phénanthrénique :

Morphine	9 à 12	%
Pseudo-morphine	0,02	%
Codéine	0,3	%
Thébaïne	0,4	%

2^o Dérivés des benzyl-isoquinoléines, cyclisés en noyau de la di-isoquinoléine :

Cryptopine	0,08	%
Protopine	0,003	%

3^o Corps de constitution inconnue :

Papavéramine		
Lanthopine	0,006	%
Méconidine		
Codamine	0,002	%
Rhéadine		
Aporhéine		

C. Substances diverses

Méconine	0,3	%
Acide lactique	1 à 2	%
Acide méconique	4	%

(1) R. WOLFFENSTEIN. *Die Pflanzen Alkaloide*, 3^e édition, Julius Springer, Berlin 1922.

2) **Action d'un mélange morphine-narcotine-codéine sur l'intestin isolé de cobaye.** - Nous avons préparé une solution de ces trois alcaloïdes, telle qu'elle contienne 10 parties de morphine, 4 de narcotine, et 0,5 de codéine.

Nous avons étudié son action sur l'intestin isolé de cobaye. Nous avons constaté d'une part qu'il n'y a pas potentialisation des effets, et que d'autre part, comparé à une solution de narcotine titrée, ce mélange s'est montré actif dans la mesure de la seule narcotine qui y est contenue.

3) **Action d'un mélange morphine - narcotine - codéine - papavérine sur l'intestin isolé de cobaye.** - Nous avons examiné

sur l'intestin de cobaye une composition sensiblement identique à celle de l'opium officinal, contenant 10 parties de morphine, 4 parties de narcotine, 0,5 de codéine et 0,66 de papavérine.

Dans ces conditions, nous avons pu nous rendre compte qu'en utilisant des

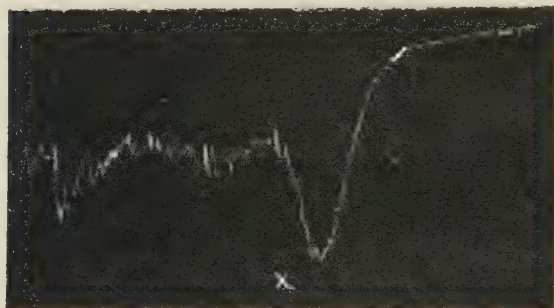


FIG. 17. — Action du chlorhydrate de narcotine à la dose de $1/9.10^4$.

solutions suffisamment diluées ($1/10^5$ à $1/2.10^5$), la baisse du tonus est proportionnelle à la quantité de narcotine qui entre dans la composition du mélange

(fig. 17 et 18).

Ces résultats s'expliquent facilement: en effet, l'opium officinal contient pour 10 gr. de morphine environ 4 à 5 gr. de narcotine, mais comme l'activité de ce dernier alcaloïde est sur l'intestin isolé

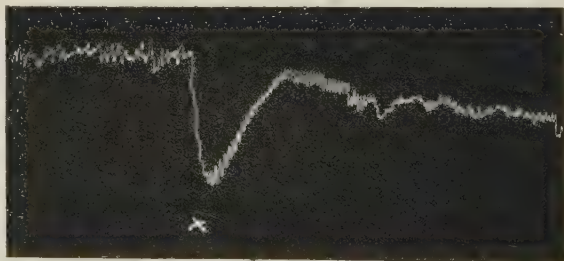


Fig. 18. — Action sur le même fragment d'intestin d'un mélange : morphine 10, narcotine 4, codéine 0,5, papavérine 0,6, dans lequel la codéine se trouve agir à la dose de $1/9.10^4$.

près de 200 fois plus importante que celle de la morphine, son action dans une telle préparation prédomine nettement. Quant aux autres alcaloïdes de l'opium, plus actifs que la morphine, ils entrent dans la poudre d'opium en proportion trop faible pour que leur propre action puisse se faire sentir, puisqu'il n'y a jamais potentialisation des effets.

CHAPITRE V

DOSAGE DE LA NARCOTINE ET DES DIVERS ALCALOÏDES DE L'OPIUM DANS LES SOLUTIONS DE LEURS SELS

DOSAGE DE LA NARCOTINE DANS LES PRÉPARATIONS À BASE DE POUDRE D'OPIUM

Ces résultats variés nous ont persuadé que le dosage biologique des divers alcaloïdes de l'opium est possible dans certaines conditions, et nous avons mis au point une méthode pour le dosage de ces alcaloïdes dans les solutions de leurs sels.

Nous avons l'intention, en commençant ce travail, de doser la morphine, non seulement en solution pure, mais dans les préparations d'opium. Les recherches entreprises dans ce but nous ont montré qu'en faisant agir des mélanges d'alcaloïdes, l'action de la morphine était complètement masquée par celle des alcaloïdes secondaires. Nous avons réussi, au contraire, à étendre cette méthode au dosage de la narcotine dans les associations d'alcaloïdes et dans les préparations à base de poudre d'opium ou de composition voisine de l'opium officinal.

Nous ne croyons pas ce résultat sans intérêt, car la vogue thérapeutique de la morphine semble actuellement diminuer en faveur des associations d'alcaloïdes dans lesquelles la narcotine entre le plus souvent.

Dosage de la narcotine dans les solutions de ses sels. — En tenant compte des observations précédemment relatées sur la fatigue progressive de l'intestin au cours d'une série d'expériences, nous opérons de la façon suivante :

Sur un fragment d'intestin convenablement préparé et présentant un péristaltisme normal, on cherche expérimentalement la plus faible dose de narcotine titrée capable de provoquer une baisse de tonus sans excitation notable. Cette dose est répétée après lavage de l'intestin, jusqu'à ce que l'on obtienne deux fois de suite la même baisse de tonus. A ce moment, on fait agir la solution à titrer en cherchant à obtenir une baisse de tonus du même ordre de grandeur que celle donnée par la narcotine de titre connu. L'ordre de grandeur étant déterminé, on renouvelle l'expérience, de façon à obtenir successivement des courbes identiques avec la solution étalon et avec la

préparation à doser, deux essais avec l'étalon encadrant un essai effectué avec la préparation de titre inconnu. Si ces trois tracés sont superposables, le dosage peut être considéré comme exact.

Lorsqu'on opère de cette façon sur des solutions pures de narcotine, le dosage ne présente aucune difficulté.

Dosage des divers alcaloïdes de l'opium dans les solutions de leurs sels. — Il est possible de réaliser le dosage de chacun des alcaloïdes de l'opium dans des solutions pures de leurs sels, en opérant comme il a été dit pour le dosage de la narcotine : il suffit d'employer chaque alcaloïde à une concentration voisine de son seuil d'action.

Dosage de la narcotine dans les préparations à base de poudre d'opium. — On opère comme pour le dosage de la narcotine dans les solutions de ses sels. Lorsque deux baisses de tonus obtenues, l'une avec la solution titrée de narcotine, l'autre avec la préparation à doser sont identiques, on peut en déduire la dose de narcotine contenue dans la préparation.

Nous avons utilisé cette technique pour doser la narcotine contenue dans des extraits totaux injectables d'opium.

Dans ces extraits, l'acide méconique, la méconine et la plus grande partie des résines d'opium sont éliminés. Les alcaloïdes sont salifiés à l'état de chlorhydrates; on admet généralement qu'ils subissent pendant la préparation une perte variable suivant que leur fonction base est plus ou moins forte. Cette perte intéresse surtout la papavérine (20 %) et la narcotine (50 %).

Nous indiquons dans le tableau 3 les proportions d'alcaloïdes dans les opiums commerciaux et dans les extraits totaux correspondants. Les taux d'alcaloïdes dans l'opium sont donnés d'après Wolffenstein (1), Tschirch (2) et Zender (3).

TABLEAU 3

Alcaloïdes	Pourcentage dans l'opium	Pourcentage dans les extraits totaux
Morphine	10	10
Codéine	0,2 à 0,8	0,2 à 0,8
Thébaïne	0,4	0,4
Narcotine	4 à 10	2 à 5
Papavérine	0,4 à 1	0,3 à 0,8
Narcéine	0,2	0,2

(1) WOLFFENSTEIN. *Loc. cit.*

(2) TSCHIRCH. *Handb. d. Pharmacognosie*, 3, 1925, p. 635.

(3) ZENDER. *La question de l'Opium*, 1929. Zent, Genève.

Pour établir la technique du dosage de la narcotine dans les extraits d'opium injectables, nous avons cherché primitivement le seuil d'action de la narcotine sur l'intestin; puis nous faisons agir la narcotine à une concentration double de ce seuil d'action, soit en moyenne $1/5.10^5$. Dans le tableau 4, la première colonne donne les dilutions correspondantes des alcaloïdes d'un extrait total lorsque la narcotine agit à $1/5.10^4$. Dans la seconde colonne, se trouvent les concentrations limites correspondantes telles que nous les avons données page 34. La troisième colonne attribue à chaque alcaloïde un coefficient d'activité qui est le quotient de la concentration utilisée par sa concentration limite.

TABLEAU 4

Alcaloïdes	Dilution utilisée dans le dosage d'un extrait total.	Concentra- tions limites	Coefficient d'activité des alcaloïdes dans une solution d'extrait total d'opium servant à son dosage
Narcotine	$1/5.10^5$	$1/10^6$	2
Morphine	$1/25.10^4$ à $1/10^5$	$1/10^5$	0,04 à 0,10
Codéine	$1/125.10^5$ à $1/25.10^4$	$1/10^6$	0,08 à 0,80
Papavérine ...	$1/10^7$ à $1/125.10^4$	$1/15.10^5$	0,10 à 1,20
Narcéine.....	$1/125.10^5$ à $1/5.10^6$	$1/25.10^4$	0,02 à 0,05
Thébaïne	$1/625.10^4$ à $1/25.10^5$	$1/25.10^4$	0,04 à 0,10

Ce tableau nous montre que la narcotine est dans ces conditions le plus actif de tous les alcaloïdes de l'opium et que seules la codéine et la papavérine, dont l'activité est voisine, peuvent gêner son dosage.

Comme nous l'avons exposé plus haut, il n'y a jamais potentia-
lisation des effets, mais simple addition. Si nous nous plaçons dans
les conditions optima (opium riche en narcotine ou pauvre en codéine
et en papavérine) le dosage est possible, le coefficient de la narcotine
étant 2, le coefficient codéine + papavérine, inférieur à 1, étant au-
dessous du seuil d'action.

Si, au contraire, les conditions sont mauvaises, le coefficient
codéine + papavérine dépasse le seuil d'action et peut même atteindre
le coefficient de la narcotine. A priori le dosage paraît impossible.

Nous avons voulu expérimenter des extraits totaux d'opium

répondant à ces conditions. La Société Industrielle de Chimie Organique (1) a bien voulu nous préparer deux extraits.

Le n° 1 contenant :

0,400 % de narcotine;	coefficient d'activité :	2
0,080 % de codéine;	—	0,40
0,080 % de papavérine;	—	0,60

} 1

Le n° 2 contenant :

0,225 % de narcotine;	—	2
0,080 % de codéine;	—	0,72
0,080 % de papavérine;	—	1,08

} 1,80

Avant de pratiquer le dosage de ces extraits, nous avons dosé avec la narcotine titrée à 0,10⁰/0 deux solutions contenant narcotine, codéine et papavérine dans les proportions mêmes de ces extraits. La première solution nous a donné, dans toute une série de déterminations, des chiffres très voisins de 0,4 % de narcotine, ce qui montre que dans ces conditions l'activité relative de la narcotine est suffisamment élevée pour qu'il soit possible de négliger l'action des deux autres alcaloïdes. La seconde solution, au contraire, nous a donné des chiffres beaucoup trop forts, compris entre 0,3 et 0,35 environ, erreur causée par la surcharge de la codéine et de la papavérine.

Nous avons alors dosé les extraits ci-dessus.

Le premier nous a donné une moyenne de 0,4 %, le second une moyenne de 0,3 %

Pour remédier à cet inconvénient, qui rendait le dosage incertain dans les extraits contenant moins de 0,35 % de narcotine, nous avons songé à les charger en narcotine par addition d'un volume égal d'une solution de narcotine à 0,5 %, ce qui amène, dans le cas du second extrait, le chiffre moyen du mélange à 0,36 % de narcotine.

La technique du dosage est la suivante :

Extrait pur. — Nous employons la même technique que pour le dosage biologique de la narcotine seule; nous utilisons pour plus de commodité une dilution d'extrait à 1/10 et une solution de chlorhydrate de narcotine à 0,1 %.

Par exemple, sur les fig. 19, 20, 21, nous avons trouvé, comme équivalents :

Occ. 25 de chlorhydrate de narcotine à 0,1 %;

Occ. 60 de Sicopion dilué, soit Occ. 06 de Sicopion injectable.

La teneur en narcotine est donc :

$$\frac{0,25}{0,06} = 4,16 \text{ fois plus forte dans le Sicopion injectable,}$$

soit 0,416 %

(1) Nous tenons à adresser ici à M. Lapiné, administrateur-délégué de la Société Industrielle de Chimie Organique, nos plus vifs remerciements.

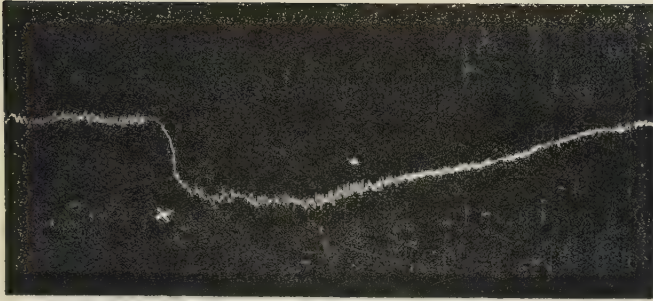


FIG. 19. — Action de la narcotine à $1/3.10^5$, soit 0 cc. 25 de la solution à 1/1000.

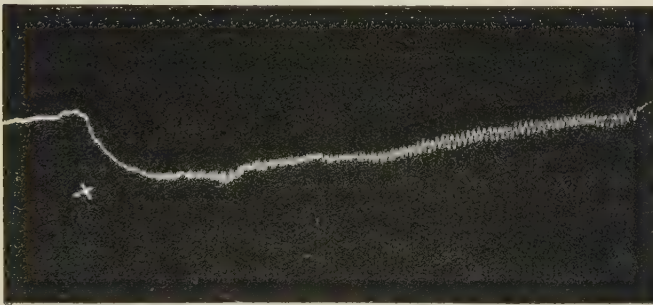


FIG. 20. — Action sur le même fragment d'intestin du Sycopion injectable à la dose de 0 cc. 06.

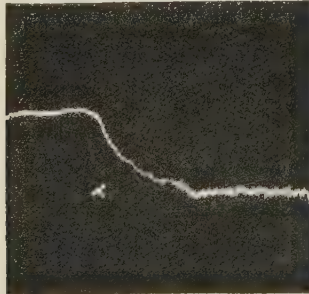


FIG. 21. — Action sur le même fragment d'intestin de la dose initiale de narcotine soit $1/3.10^5$.

Extrait additionné de chlorhydrate de narcotine — Nous employons également la même technique, mais l'extrait est d'abord additionné d'un volume égal de chlorhydrate de narcotine à 0,5%, puis le mélange est dilué à 1/10.

Voici deux dosages effectués sur le Sicopion spécial n° 2 :

a) Chlorhydrate de narcotine 0,15, Sicopion 0,041, soit 0,366 %

b) — 0,15, — 0,043, — 0,346 %

ce qui correspond à un titre initial de :

a) $[0,366 \times 2] - 5 = 0,233 \%$

b) $[0,346 \times 2] - 5 = 0,193 \%$

le titre donné par l'analyse étant 0,225 %.

RÉSUMÉ : Nous effectuons toujours deux dosages sur le même extrait : l'un direct, l'autre après l'avoir chargé en narcotine. Si les deux chiffres correspondent, nous prenons le chiffre du dosage direct comme plus sensible; si la différence est notable, nous prenons le chiffre correspondant au dosage de l'extrait chargé.

Nous avons dosé la narcotine dans quelques extraits totaux d'opium injectables (1) et obtenu les chiffres moyens suivants :

Pantopon injectable	0,4 %
Sicopion injectable	0,4 %
Pavéron injectable	0,3 %

Tous ces chiffres sont évalués en narcotine et non en chlorhydrate, nos solutions titrées étant préparées à partir de la base.

Dosage de la narcotine dans les extraits d'opium officinaux non injectables. — Nous avons employé l'extrait d'opium officinal titré à 20 % de morphine, soit en solution aqueuse, soit en solution glycéro-alcoolique.

Nous avons constaté sur l'intestin isolé de cobaye une activité bien supérieure à la quantité de narcotine qui y est contenue. On sait que l'extrait est, au cours de sa préparation, repris par l'eau afin d'éliminer en partie cet alcaloïde; une portion notable, 40 % environ, passe cependant dans l'extrait: soit, pour l'extrait officinal, 4 à 5 % de narcotine.

Dans nos essais nous avons trouvé pour un tel extrait, un seuil d'activité de $1/10^5$ amenant une baisse de tonus très légère et de courte durée; en augmentant la dose, cet effet croît rapidement (fig. 22)

(1) Ces trois produits sont préparés respectivement par les firmes : Hoffmann-Laroche, Société Industrielle de Chimie Organique, Boulanger-Dausse.

et s'accompagne d'une *paralysie* très forte et très persistante du péristaltisme. Nous avons comparé l'activité de l'extrait, avec celle d'une solution titrée de narcotine et nous avons trouvé 10% de narcotine ce qui dépasse beaucoup la quantité qui est contenue.

Mais dans l'extrait d'opium, d'autres éléments que les alcaloïdes déjà étudiés peuvent agir sur l'intestin.

Les préparations d'extraits injectables contiennent, nous l'avons vu, les alcaloïdes à l'état de chlorhydrates; dans l'opium, au contraire, ils sont combinés à l'acide méconique.

Nous avons effectué une dizaine d'expériences sur l'acide méco-

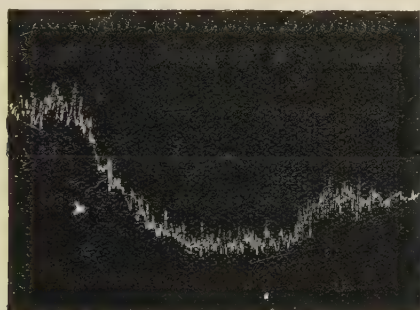


FIG. 22. — Action de l'extrait d'opium officinal à $1/3.10^4$.

nique (fig. 23) et trouvé un seuil actif de $1/5.10^4$. L'opium de Smyrne contient 4 % de cet acide, soit 8 % dans l'extrait.

Nous avons aussi mesuré l'activité de l'acide lactique, qui constitue 1 à 2 % de l'opium, soit 2 à 4 % de l'extrait. Nous avons trouvé un seuil de $1/3.10^4$ produisant une faible baisse de tonus; la baisse augmente avec la dose et à $1/2.10^4$ environ apparaît une paralysie péristaltique.

L'opium contient également un principe : la méconine, au taux de 0,3 % dans la poudre. L'essai de la méconine nous a donné une concentration limite active de $1/3.10^4$.

De plus, tandis que la préparation des extraits totaux injectables élimine la plus grande partie des résines d'opium, celles-ci passent dans l'extrait officinal dont elles constituent 45 % environ. Ces résines donnent par oxydation permanganique de l'acide phtalique et de l'acide cinchomironique en quantité notable, qui permettent de conclure à la présence de bases isoquinoléines. Ces bases sont toutefois incristallisables par salification.

Nous avons essayé l'activité de ces résines de la façon suivante : nous avons épuisé au bain-marie bouillant pendant une demi-heure, d'une part 0 gr. 10 de résines par 50 cc. d'eau distillée, d'autre part

0 gr. 10 de résines par 50 cc. d'HCl centi-normal; les liqueurs filtrées se sont montrées actives, la première à $1/10^5$ (fig. 24), la seconde à $1/25.10^4$

Ces seules résines qui possèdent une activité considérable (coefficient d'activité 2,2 pour un coefficient 2 de narcotine) suffisent à empêcher le dosage de cet alcaloïde dans les extraits d'opium officinaux.

Nous avons pensé à effectuer le dosage des autres alcaloïdes secondaires très actifs de l'opium : papavérine et codéine, dans les mélanges d'alcaloïdes et les extraits injectables ; mais les difficultés survenues au cours du dosage de la narcotine nous ont montré que nous n'aurions pu le réussir qu'en chargeant les préparations de trois ou quatre fois la valeur de l'alcaloïde. Dans ces conditions la sensibilité du dosage se trouve diminuée à tel point que les résultats sont sans intérêt.

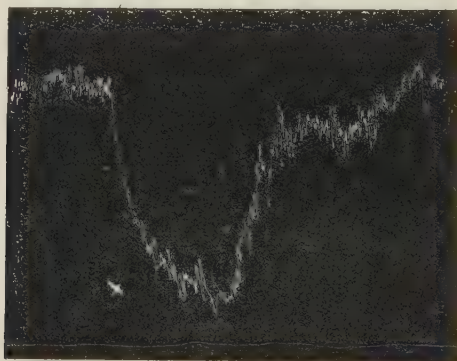


FIG. 23. — Action de l'acide méconique à $1/10^5$.

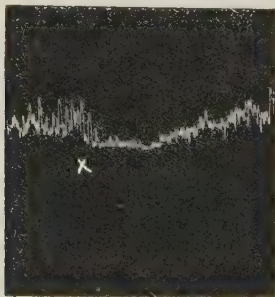


FIG. 24. — Action de la résine d'opium épuisée à l'eau à $1/2.10^5$.

CHAPITRE VI

ACTION DE QUELQUES DÉRIVÉS DE LA MORPHINE ET DE LA CODÉINE SUR L'INTESTIN ISOLÉ DE COBAYE

1^o Dionine, ou chlorhydrate d'éthylmorphine.

Une dizaine d'expériences nous ont permis de déterminer une concentration active minimum de $1/10^6$ (fig. 25) amenant une légère baisse de tonus. Ici encore, la baisse de tonus est proportionnelle à la dose d'alcaloïde. Les mouvements péristaltiques diminuent d'amplitude à la dose d'environ $1/10^5$ (fig. 26). Nous n'avons pas obtenu de paralysie complète, même à forte dose.

On peut rapprocher la dionine de la codéine ou méthylmorphine, qui présente une action tout à fait similaire.

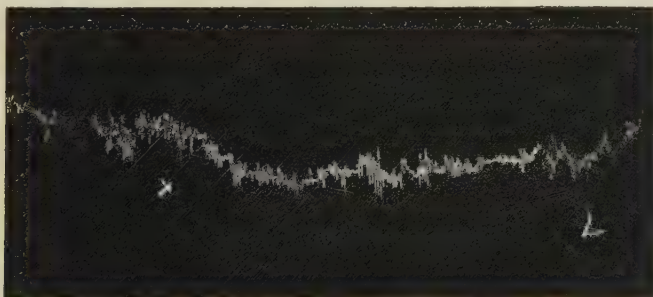


FIG. 25. — Action de la dionine à la dose de $1/10^6$

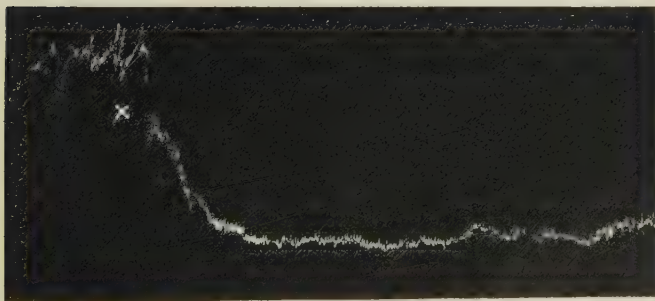


FIG. 26. — Action de la dionine à la dose de $1/15.10^4$

2° Héroïne ou diacétylmorphine.

Une trentaine d'expériences nous ont confirmé une intéressante constatation : seul de tous ceux que nous avons étudiés, cet alcaloïde produit une hausse de tonus sur l'intestin isolé de cobaye.

Le seuil actif est voisin de $1/4 \cdot 10^5$ (fig. 27) et déclenche une légère augmentation du tonus, peu durable. Lorsqu'on atteint $1/5 \cdot 10^4$ le tonus s'élève brusquement et reste assez élevé.

Vers $1/2 \cdot 10^4$ apparaît sitôt après la hausse une chute secondaire qui amène le tonus de l'intestin au-dessous de sa valeur primitive (fig. 28).

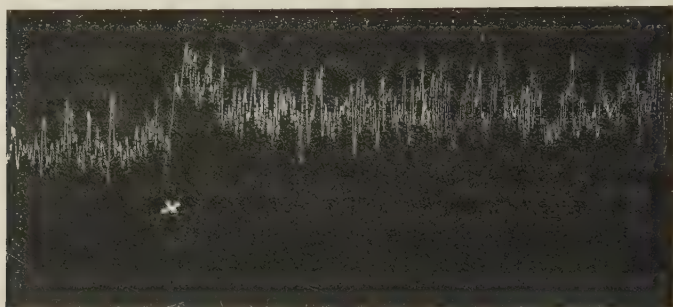


FIG. 27. — Action de l'héroïne à la dose de $1/4 \cdot 10^5$

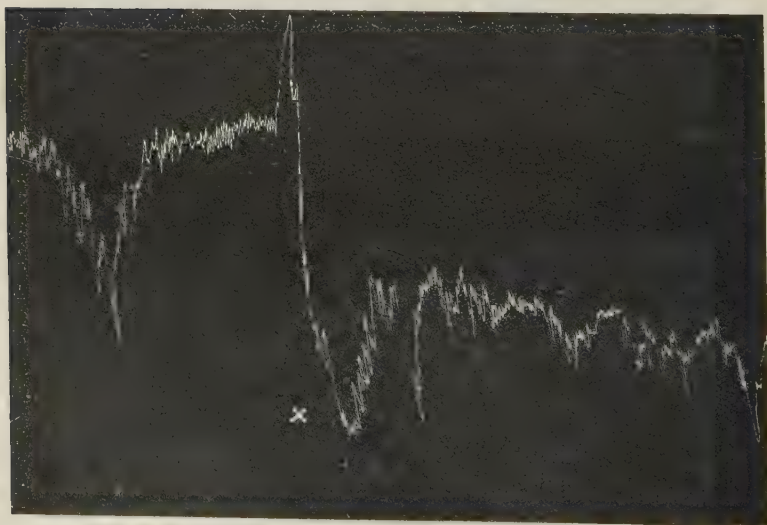


FIG. 28. — Action de l'héroïne à la dose de $1/2 \cdot 10^4$

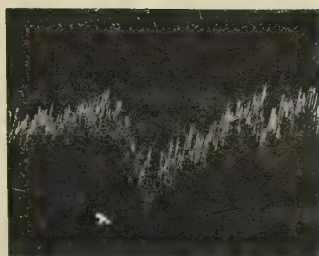


Fig. 29. — Action du
dicodide à $1/5.10^6$.

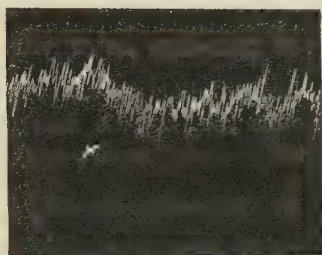


Fig. 30. — Action du
dilaudide à $1/10^6$.

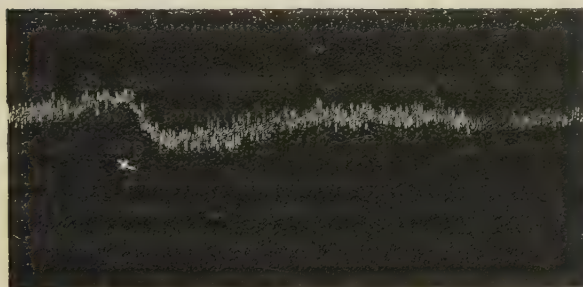


Fig. 31. — Action de la Siconone à $1/10^5$.

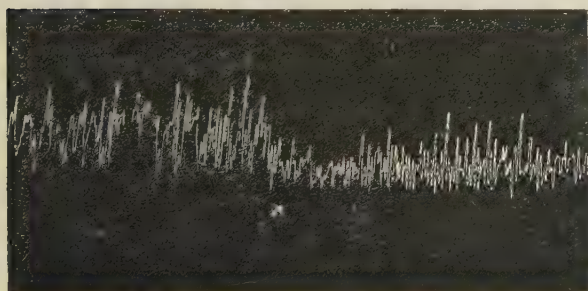


Fig. 32. — Action de l'Eukodal à $1/75.10^3$.

En augmentant encore jusqu'à $1/7500$, ces phénomènes s'accroissent, et l'on obtient une paralysie progressive des mouvements péristaltiques jusqu'à l'arrêt complet.

3° Dicodide ou dihydrocodéinone.

Le seuil d'action est voisin de $1/10^6$ et déclenche une baisse fugace de tonus (fig. 29). La dose en augmentant accentue cette baisse, et bientôt apparaît une paralysie péristaltique.

4° Dilaudide ou dihydromorphinone.

Ce sel nous a donné des résultats analogues aux précédents : seuil voisin de $1/10^6$ (fig. 30) qui détermine seulement une légère baisse. L'effet augmente aussi avec la dose employée.

5° Chlorhydrate de dihydroxycodéinone (1).

Ce sel est préparé actuellement en Allemagne sous le nom d'Eukodal (2) et en France sous le nom de Siconone (3).

Action de la Siconone sur l'intestin isolé de cobaye. — La Siconone provoque une légère baisse de tonus à des doses comprises entre $1/4 \cdot 10^5$ et $1/15 \cdot 10^4$ (fig. 31). A mesure que l'on augmente la dose, le relâchement des muscles longitudinaux est plus grand et la paralysie du péristaltisme augmente. A la dose de $1/10^5$, la chute du tonus est considérable et la paralysie du péristaltisme complète.

Action de l'Eukodal sur l'intestin isolé de cobaye. — Quoique l'Eukodal soit identique chimiquement au sel précédent, nous avons trouvé pour ce dernier, malgré la similitude d'action, une activité en général moins grande : le seuil est compris entre $1/15 \cdot 10^4$ et $1/75 \cdot 10^3$ (fig. 32), et l'action augmente rapidement avec la dose.

(1) FRENK et SPEYER. *Journ. j. prok. chimie*, **94**, 1916, p.

(2) MERCK.

(3) Société Industrielle de Chimie Organique.

CONCLUSIONS

1° Les divers alcaloïdes de l'opium ont une action sensiblement parallèle sur l'intestin isolé de cobaye. Cependant, tandis que les dérivés phénanthréniques : morphine, codéine, thébaïne, provoquent, à faibles doses, une légère diminution du péristaltisme, les dérivés isoquinoléiques : narcotine, papavérine, narcéine, provoquent, à faibles doses, une légère excitation du péristaltisme, qui n'est d'ailleurs pas constante. A fortes doses, tous les alcaloïdes de l'opium agissent identiquement : baisse du tonus et paralysie du péristaltisme. Ces effets sont plus ou moins importants suivant les alcaloïdes, la morphine étant le moins actif de tous et la narcotine l'un des plus actifs.

2° La constance des résultats observés et la proportionnalité qui existe entre la quantité d'alcaloïde agissant et la baisse de tonus produite, nous ont permis d'établir une méthode de dosage de chacun des alcaloïdes en solution pure.

3° De plus, la narcotine peut être dosée dans les associations morphine-narcotine et dans les mélanges dont la composition en alcaloïdes est voisine de celle de l'opium. L'action de ces préparations est comparée à celle d'une solution de narcotine titrée, en utilisant toutefois des solutions assez diluées pour réduire la morphine et les autres alcaloïdes à des concentrations éloignées de leur seuil actif. On constate, en effet, que de telles solutions provoquent une baisse du tonus proportionnelle à la quantité de narcotine existant dans le mélange.

Cette méthode donne des résultats satisfaisants pour les diverses préparations injectables introduites en thérapeutique, dont la composition est plus ou moins voisine de celle de l'opium ; mais elle n'est pas applicable à l'extrait d'opium officinal, qui contient à côté des alcaloïdes d'autres substances actives sur l'intestin. Le résultat obtenu pour l'extrait est cependant intéressant puisqu'il permet de confirmer par l'analyse physiologique la présence d'une quantité notable de bases très actives, inconnues jusqu'ici, et que des réactions chimiques avaient seules décelées.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
CHAPITRE PREMIER : Mouvements de l'intestin et méthodes pharmacodynamiques utilisées par les différents auteurs pour en étudier le mécanisme.	14
CHAPITRE II : Description de l'appareil et de la technique utilisés dans nos essais	17
CHAPITRE III : Action de quelques alcaloïdes de l'opium sur l'intestin isolé de cobaye	24
CHAPITRE IV : Action de quelques mélanges préparés à partir des alcaloïdes contenus dans la poudre d'opium	36
CHAPITRE V : Dosage de la narcotine et des divers alcaloïdes de l'opium dans les solutions de leurs sels. Dosage de la narcotine dans les préparations à base de poudre d'opium	41
CHAPITRE VI : Action de quelques dérivés de la morphine et de la codéine sur l'intestin isolé de cobaye	49
CONCLUSIONS	53

VU, bon à imprimer :

Le Président de la Thèse,

GORIS.

VU :

Le doyen de la Faculté,

RADAIS.

VU et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

